MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Ano 2021

Editora Chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Assistentes Editoriais
Natalia Oliveira
Bruno Oliveira
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto Gráfico e Diagramação
Natália Sandrini de Azevedo
Camila Alves de Cremo
Luiza Alves Batista
Maria Alice Pinheiro
Imagens da Capa
Shutterstock
Edição de Arte
Luiza Alves Batista
Revisão
Os Autores

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Ano 2021

Ciências Biológicas e da Saúde

Atena
Editora

Atena
Editora

Ciências Biológicas e da Saúde

Ano 2021

Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-061-9
DOI 10.22533/at.ed.619211405

1. Medicina. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

Ano 2021

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e consequentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e consequentemente qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica.

Desejo uma excelente leitura a todos!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

A DENGUE GRAVE NA PEDIATRIA E SUA PREVENÇÃO: UMA ABORDAGEM BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 01/05/2021

Natassia Barros Vaz Tamazato
Médica Pediatra, Residente em Terapia Intensiva Pediátrica, HUMAP/UFMS, Campo Grande /MS

Alecssander Silva de Alexandre
Médico Intensivista Pediátrico da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS,
Campo Grande /MS

Érica Lucca Nantes
Médico Intensivista Pediátrico da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS,
Campo Grande /MS

Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer
Médico Intensivista Pediátrico da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS,
Campo Grande /MS

RESUMO: A dengue apresenta quatro sorotipos principais e estes circulam no Brasil há décadas. Os sintomas apresentados por essa doença podem se diversificar de acordo com o sorotipo, a idade, o sexo e, ainda, o estado imunológico do paciente. Crianças apresentam maior vulnerabilidade e, por evoluírem rapidamente às complicações geradas por esse vírus, faz-se necessário que seu diagnóstico seja assertivo e eficiente. O presente trabalho tem como principal objetivo apresentar as principais características acerca da dengue grave em pediatria, bem como discutir sobre suas possíveis prevenções. Para isso, foi realizado uma revisão de literatura, utilizando-se as bases de dados do "Google acadêmico", PubMed ou Lilacs, sem restrição de línguas, consideradas relevantes ao tema. Pode-se concluir que, mesmo existindo algumas vacinas disponíveis, estas são consideradas caras e não escalonáveis. A melhor forma de prevenção desse vírus é, ainda, a redução da infestação do mosquito.

PALAVRAS - CHAVE: Dengue. Dengue grave em pediatria. Prevenção da dengue.

SERIOUS DENGUE IN PEDIATRICS AND ITS PREVENTION: A BIBLIOGRAPHIC APPROACH

ABSTRACT: Dengue has four main serotypes and these have been circulating in Brazil for decades. The symptoms presented by this disease may vary according to the serotype, age, sex and also, the patient's immune status. Children are more vulnerable and, as they evolve quickly to the complications generated by this virus, it is necessary that their diagnosis is assertive and efficient. The present work has as main objective to present the main characteristics about severe dengue in pediatrics as well as to discuss about its possible preventions. For this, a literature review was carried out using the databases of the "academic Google", PubMed or Lilacs, without language restrictions, considered relevant to the topic. It can be concluded that, although some vaccines are available, they are considered expensive and not scalable. The best

way to prevent this virus is also to reduce mosquito infestation.
KEYWORDS: Dengue. Severe Dengue in pediatrics. Dengue prevention.

1 I INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença mundialmente conhecida, causada por um arbovírus (transmitido por artrópodes) e que possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Clinicamente são indistinguíveis, porém, como os quatro sorotipos circulam no Brasil, estes podem ser responsáveis por infecções secundárias, advindas da introdução de novos sorotipos em áreas ainda não atingidas, ou causadas pela alteração do sorotipo predominante. A transmissão ocorre basicamente pela picada de mosquitos da espécie *Aedes aegypti,* mas também pode ocorrer pelas espécies *Aedes albopictus, Aedes africanus* e *Aedes luteocephalus* (MSF, 2018).

Os sintomas apresentados por essa doença podem se diversificar de acordo com o sorotipo, a idade, o sexo e, ainda, o estado imunológico do paciente, que podem variar desde um quadro clínico considerado assintomático até manifestações mais graves, como hemorragias severas e choque hipovolêmico (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Com a finalidade de gerar eficiência no processo de identificação da doença, bem como dos trâmites relacionados ao tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) gerou um documento para orientação de profissionais da saúde, assim como de todos os envolvidos na atenção primária. Esse documento classifica a dengue em três principais categorias: dengue ou dengue clássica (não apresenta sinais de alarme/alerta), dengue com sinais de alerta e dengue grave. A dengue clássica é a mais comum, sendo caracterizada por febre alta, que dura entre 2 e 7 dias, acompanhada de sintomas como dores no corpo (principalmente na cabeça, nos músculos e articulações), náusea, vômitos, dificuldade respiratória, entre outros. Nas formas mais graves, os sinais de alarme devem ser identificados rapidamente, pois pode ocorrer a presença de vômitos persistentes, dores intensas, dificuldade respiratória, sangramento em mucosas, disfunção, lipotimia, hepatomegalia dolorosa, irritabilidade, entre outros (BRASIL, 2013).

O que se sabe é que, em casos de infecção, o paciente adquire imunidade ao tipo de vírus específico e não contrai novamente a doença. Entretanto, por se tratar de quatro sorotipos diferentes, o indivíduo só estará totalmente imunizado caso adquira todos eles, caso contrário, o contágio poderá ocorrer e os sintomas poderão se agravar (MSF, 2018).

Comparando o período compreendido entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020, pode-se considerar que houve um aumento expressivo nos primeiros 3 meses de monitoramento, resultando em um acréscimo de pelo menos 30% somente no mês de março de 2020. Logo após a 11ª semana do ano de 2020, houve uma diminuição dos casos, que pode estar relacionada à mobilização das equipes de vigilância epidemiológicas estaduais, instituídas com a finalidade de enfrentamento à pandemia do novo coronavírus

(COVID-19), causando atrasos ou ainda deturpação nos números relacionados às notificações das arboviroses (BRASIL, 2020).

Sabe-se que crianças, por serem mais vulneráveis e por evoluírem mais rapidamente às complicações relacionadas à infecção, apresentam a necessidade de um diagnóstico precoce, a fim de evitar a ascensão do quadro e o óbito. Porém, o diagnóstico nessa faixa etária é mais difícil, principalmente na fase inicial, pois além de os sintomas não serem tão claros, podem ser confundidos com outras doenças típicas em crianças, como gripe ou virose, por exemplo (NOGUEIRA, 2005).

Por conta disso, o presente trabalho tem como objetivo central apresentar as principais características acerca da dengue grave em pediatria, bem como discutir sobre suas possíveis prevenções.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho é de natureza básica, descritivo e exploratório, considerando a busca de informações por meio da pesquisa bibliográfica. É considerado de natureza básica, pois busca agrupar informações com o intuito de complementar algum tipo de conhecimento. Caracteriza-se também como descritivo, pois estes visam descrever fenômenos que ocorrem dentro de uma população, amostragem ou, ainda, buscam descrever um fenômeno relacionado ao tema proposto. Apresenta-se como de caráter exploratório, porque visa explorar, descrever e ainda observar, sem interferências, fatos e fenômenos acerca do tema (GIL, 2010; PRADANOV, FREITAS, 2009).

Foram, então, considerados como instrumentos de apoio à pesquisa, materiais como: livros, artigos, revistas, trabalhos acadêmicos, periódicos ou relatórios que estivessem inseridos no “Google acadêmico” ou “*Google scholar*”, PubMed ou Lilacs, que apresentassem como descritores, ou seja, palavras-chave, os seguintes termos: “dengue”, “causas de dengue”, “sintomas de dengue”, “tratamento para dengue”, “dengue em pediatria”, “dengue grave em pediatria”, tanto em português quanto em inglês, publicados no períodos entre 2016 e 2021.

Vale ressaltar que outros materiais serviram de apoio à pesquisa e também foram considerados, visto que trazem dados que possuem importância e relevância ao estudo, que são: notícias, relatórios, boletins e guias de cunho governamental (por exemplo, www. saude.gov.br), bem como diários oficiais e legislações pertinentes, publicados em qualquer ano.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 A dengue e suas principais características

A dengue é transmitida por um arbovírus que possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Esse arbovírus pode ser transmitido através de algumas espécies do mosquito Aedes, que são: *Aedes albopictus, Aedes africanus, Aedes luteocephalus e Aedes aegypti,* sendo este último o mais comum. As características desse inseto são bem peculiares, pois é pequeno, possui listras brancas nas patas, seu corpo apresenta uma coloração marrom-clara com uma faixa branca no tórax (uma de cada lado) (DIVE, 2020).

Acredita-se que esse vírus tenha surgido na África, espalhando-se pela Ásia e Américas, principalmente através do tráfego marítimo. Historiadores relatam que, no Brasil, a dengue tenha surgido ainda no século XVIII, através das embarcações conhecidas como "navios negreiros", que transportavam escravos. Os primeiros rumores sobre epidemias de dengue, no Brasil, ocorreram nos anos de 1916 e 1923, em São Paulo e Niterói, respectivamente (FIOCRUZ MINAS, 2020).

Em novembro de 2019, dados publicados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) já se apresentavam alarmantes, pois relatavam que, nesse ano, a dengue atingiu o maior número de casos registrados na história das Américas, apresentando 2,7 milhões de pessoas infectadas, sendo 22.127 considerados graves, além de 1.206 óbitos. Em fevereiro de 2020 houve um aumento expressivo no número de casos, sendo notificados 3 milhões de infectados (OPAS, 2020).

Somente no Brasil foram registrados mais de 928 mil casos, apresentando uma taxa de incidência de 441,7 casos a cada 100 mil habitantes. As regiões mais preocupantes são: Centro-Oeste, Sul e Nordeste, sendo que os estados com maior atenção são: Acre, Bahia, São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal. No ano de 2020, tais estados apresentaram uma incidência maior que a média de incidências apresentada pelo Brasil (BRASIL, 2020).

O mosquito considerado o vetor da doença é capaz de sobreviver por apenas 35-45 dias, sendo seu ciclo (alimentação, reprodução e depósito de ovos) considerado diurno, com atividades preferencialmente matutinas. As fêmeas, por necessitarem de sangue humano para serem capazes de maturar e depositar seus ovos, acabam utilizando desse fenômeno para infectar seres humanos. Vale ressaltar que a infecção só é causada por fêmeas do mosquito que estiverem infectadas com o vírus (DIVE, 2020).

O ciclo de reprodução das fêmeas é considerado bem rápido. Estima-se que cada fêmea seja capaz de depositar até 100 ovos por dia, podendo fazê-lo em recipientes diferentes de um mesmo ambiente urbano. Entende-se como recipientes propícios para o desenvolvimento: latas, pneus, garrafas vazias, potes, calhas, pratos, caixas d'água descobertas, vasos, suportes ou qualquer outro objeto que seja capaz de armazenar água. Os recipientes, porém, devem dispor de água em seu interior para que o depósito seja

feito com sucesso, ou seja, sem a água acumulada não há como ocorrer o depósito e, ainda, a reprodução dos ovos. Quando em contato com a água, os ovos desenvolvem-se rapidamente em pupas (estágio intermediário entre a larva e o adulto, também conhecida como metamorfose) e, delas, surgem os adultos, em um ciclo que dura aproximadamente 7 dias (SES, 2021).

Apesar dos diversos esforços para o combate do mosquito (tanto governamentais, com ações de monitoramento e verificação, quanto particulares, com ações individuais e específicas de cada família), a sua eliminação é considerada impossível e se relaciona principalmente com o crescimento populacional, a falta de estrutura e acompanhamento devidos, os grandes centros urbanos, a rápida evolução das indústrias e, ainda, a ocupação desordenada do ambiente (FIOCRUZ MINAS, 2020).

3.2 Dengue grave em pediatria

Por conta da rapidez com que a doença se espalha e, ainda, sabendo da importância com relação ao diagnóstico, anamnese e possíveis tratamentos, a OMS elaborou e disponibilizou um documento, a fim de auxiliar diversos profissionais da saúde, bem como de todos os envolvidos na atenção primária e/ou que estivessem em contato com pacientes com a referida enfermidade. Tal documento classifica a dengue em três principais categorias: dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave (BRASIL, 2013).

A dengue, conhecida ainda como “dengue clássica”, é aquela que apresenta febre ou estado febril (por 2 a 7 dias) concomitantemente com duas ou mais manifestações típicas, por exemplo: cefaleia, vômito, náusea, dores no corpo, mialgia, dor retro-orbitrária, artralgia, petéquias ou “prova do laço” positiva. Já a dengue de alerta apresenta uma ou mais das seguintes manifestações durante o período de diminuição da febre: dores abdominais (consideradas intensas ou contínuas), vômitos recorrentes, hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia dolorosa, sangramento de algumas mucosas, sonolência, diminuição da diurese, irritabilidade, hipotermia, queda abrupta de plaquetas e desconforto respiratório (BRASIL, 2013; CREMESP, 2020).

Nos casos de dengue grave, há uma ou mais das seguintes manifestações (SAITO et al., 2017, p. 74):

> Choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente ≤ 20 mmHg, hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória; sangramento grave (hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central); comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST o ALT>1000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos. A classificação “descartado” representa casos de diagnóstico laboratorial negativo, ausência de critério de vínculo clínico-epidemiológico, diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica ou ausência

de exame laboratorial devido à clínica e à epidemiologia compatíveis com outras patologias.

Vale ressaltar que tais categorias podem ser encontradas tanto em crianças como em adultos, sendo o diagnóstico em crianças considerado mais difícil, pois outros tipos de doenças, como viroses e gripes, são considerados comuns nessa faixa etária e acabam por deturpar a real “resposta” do diagnóstico para a dengue. Além disso, crianças apresentam maior dificuldade na assertividade dos sintomas, o que também acaba por prejudicar o diagnóstico.

Por ser uma doença que apresenta como principal sintoma a febre, a dengue é dificilmente identificada rapidamente em crianças. Além da febre, faz-se necessário que os pais ou tutores verifiquem a aparição e persistência de outros sintomas, como: dores no corpo, náuseas, moleza, diarreia persistente, surgimento de manchas avermelhadas pelo corpo (geralmente vistas no terceiro dia do início da febre, ou após) e, ainda, fortes dores de cabeça. Nos bebês, o diagnóstico torna-se ainda mais crítico, pois como não sabem se expressar com clareza, os pais ou tutores devem observar a febre elevada e persistente, a recusa da alimentação, choro fácil e fácil irritabilidade (como se estivessem sentindo dor a todo momento) (SBP, 2021).

O diagnóstico só é confirmado após a realização de alguns exames de sangue, como hemogramas ou testes para verificação do sorotipo. Vale ressaltar que, como o resultado dos exames é demorado, alguns médicos optam por começar o tratamento antes mesmo da confirmação (RODRIGUES et al., 2005).

Para que se possa identificar a dengue e, ainda, distingui-la (dengue clássica, com sinais ou grave), demanda-se atenção redobrada com relação aos “sinais de alarme” que auxiliam na identificação. Os sinais de alarme mais comumente encontrados são: respiração acelerada, falta de ar, sensação de tontura ou desmaio, vômitos e diarreia persistentes, dores abdominais muito fortes e sangramento. Já nos casos graves, os principais sintomas são: extravasamento plasmático grave, sangramento grave e comprometimento severo de órgãos. Tais sintomas devem ser verificados o mais rápido possível, pois a sua gravidade pode levar a criança a óbito (BRASIL, 2011). A Figura 1 é a que melhor apresenta as principais diferenças entre as três classificações da dengue.

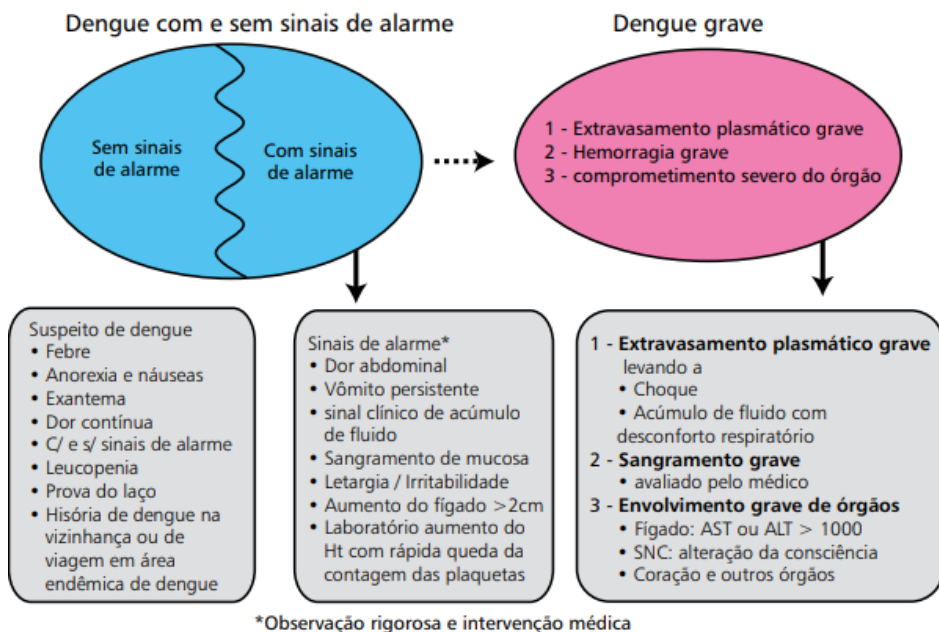



Figura 1 – Principais diferenças entre dengue clássica (sem sinais de alarme), dengue com sinais de alarme e dengue grave

Fonte: BRASIL (2011, p. 49).

Vale ressaltar que a febre não é sinal de existência ou ausência do vírus. Em alguns casos, pode ser que a criança apresente diminuição da febre e, ainda assim, não apresente sinais de melhora de um ou mais sintomas. Nos casos em que a febre persistir, esta pode ser controlada com a utilização de dipirona ou paracetamol. Entretanto, medicamentos como ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios comuns são contraindicados, devido ao risco de impulsionarem a ocorrência de sangramentos, fazendo com que o quadro clínico piore (SBP, 2021).

Quando a criança apresenta sinais graves da doença, há manifestação de sinais de disfunção orgânica, que acabam por levar à disfunção de alguns sistemas, que são: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, renal e Sistema Nervoso Central (SNC). O diagnóstico diferencial ocorre quando as crianças apresentam um amplo espectro clínico, acarretando na manifestação de um ou mais sintomas, podendo apresentar sinais de gravidade e choque. Nesses casos, o médico (ou outro profissional que estiver na linha de frente do atendimento) deverá observar as seguintes síndromes clínicas: Síndrome febril, Síndrome exantemática febril, Síndrome hemorrágica febril, Síndrome dolorosa abdominal, Síndrome do choque e Síndrome meníngea. O manejo adequado depende, sempre, da eficiente verificação dos sinais de alarme, do monitoramento contínuo, da verificação de

reincidência do caso e da rápida reposição hídrica (BRASIL, 2011).

As indicações para internação ocorrem quando há presença de sinais de alarme ou choque, quando a criança se recusa a comer, quando há manifestações hemorrágicas (independentemente do número de plaquetas), quando há presença de comorbidades descompensadas e quando há impossibilidade de retorno à unidade de saúde (BRASIL, 2011).

Tanto nos casos sintomáticos quanto nos assintomáticos, o tratamento é feito principalmente visando à diminuição da febre e à hidratação da criança. O sucesso do tratamento se dá através do rápido conhecimento sobre a patologia e no reconhecimento eficaz dos sinais de alerta (SBP, 2021).

O que se sabe é que, até o momento, não há um único remédio considerado capaz de combater o vírus, tampouco de extinguir as diversas etapas de tratamento. Basicamente, o tratamento se dá através da prescrição de analgésicos e antitérmicos específicos, capazes de combater alguns sintomas e que podem ser ministrados em domicílio, com orientação e supervisão de um profissional da saúde. Para reestabelecimento da hidratação, o indicado é a ingestão de água, sucos, chás e soros caseiros. Porém, tais tratamentos são considerados relevantes apenas em casos de dengue com e sem sinais de alerta. Em casos mais graves, o tratamento é mais específico, sendo muitas vezes recomendada a internação com hidratação venosa imediata ou até mesmo, dependendo do caso, encaminhamento para leitos de UTI (FIOCRUZ MINAS, 2020).

Nesses casos mais graves, há recomendação de uma conduta diagnóstica mais rígida, incluindo exames específicos e inespecíficos, além de tratamentos mais rígidos também, que incluem, além de hidratações extremamente minuciosas, a avaliação periódica e contínua. Em tais casos, deve-se avaliar a indispensabilidade de oferta de oxigênio em situações de choque, consideração de acesso venoso profundo e intubação traqueal quando necessário, monitoração hemodinâmica minimamente invasiva e, ainda, evitar procedimentos invasivos desnecessários (BRASIL, 2011).

Existe uma vacina contra a dengue, desenvolvida em 2015 e que pode ser utilizada em pessoas entre 9 e 45 anos, habitantes de regiões endêmicas de dengue (SBP, 2021). Entretanto, há certa resistência com relação à sua utilização, tanto por conta do custo (R$100,00 a dose, considerando a necessidade de 3 doses, a cada 6 meses, para que o processo atinja o ciclo completo), como também por falta de conhecimento sobre a forma escalonada de sua utilização (KRUCZEWSKI et al., 2017).

3.3 Principais ações de prevenção da dengue

As principais estratégias relacionadas à prevenção da dengue são: a) redução ou controle do desenvolvimento e infestação do mosquito transmissor. Esta ação vem sendo amplamente divulgada nos últimos anos pelo Ministério da Saúde, em uma tentativa de conscientizar a população de que, sem o mosquito, não há como o vírus se desenvolver

e se espalhar; b) a utilização de uma vacina eficiente. Esta ação ainda não está em vigor, pois não há uma vacina tetravalente, que seja produzida em larga escala e que seja capaz de imunizar os indivíduos contra todos os sorotipos do vírus da dengue.

Acredita-se que cerca de 80% dos criadouros do vetor estejam localizados em ambientes residenciais ou proximidades (OLIVEIRA JÚNIOR, 2021) que são representados por: vasos, garrafas, pratos, recipientes, bebedouros, ralos, etc., que sejam capazes de reter água. Sendo assim, é necessário evitar a utilização de vasos em plantas, por exemplo, bem como manter lixeiras fechadas, lajes limpas, vasos sanitários com a tampa fechada, tanques de armazenamento fechados ou vedados, piscinas tratadas corretamente, de acordo com a limpeza e periodicidade de cloro, além de evitar entulhos e acúmulos desenfreados (DIVE, 2020).

Portanto, diante do atual cenário e do avanço tecnológico relacionado ao tema, considerando que os resultados não permitem ações conclusivas com relação à disponibilidade da vacina, resta apenas acatar, como alternativa, as medidas de combate ao mosquito (FIOCRUZ MINAS, 2020).

Sendo assim, as ações concomitantes a essa alternativa são: proteção de janelas e portas com mosqueteiros, utilização de difusores elétricos ou spray, utilização de repelentes que contenham icaridina (sendo este considerado como seguro para crianças apenas a partir de 2 anos no Brasil, segundo recomendações do fabricante, e a partir de 2 meses nos Estados Unidos, segundo dados da Academia Americana de Pediatria e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças - CDC) (OLIVEIRA JÚNIOR, 2021).

4 | CONCLUSÃO

A dengue, mesmo sendo conhecida há muitos anos, ainda vem sendo considerada preocupante, uma vez que se apresenta como epidêmica em alguns locais do Brasil e do mundo. Por possuir quatro sorologias diferentes, a atenção em seus sintomas deve ser redobrada, e em crianças o alerta é ainda maior, pois nessa faixa etária (principalmente entre 0 e 2 anos) há maior dificuldade no relato dos sintomas, o que acaba por prejudicar a investigação e o diagnóstico. A dengue grave em crianças pode levá-las a sérias complicações e, se houver o extravasamento vascular sistêmico, trombocitopenia ou, ainda, um choque hipovolêmico, há grandes chances de evolução para o óbito. Portanto, faz-se necessário não somente que os médicos e equipes de saúde façam uma bom diagnóstico e encaminhamento do tratamento, como também que os pais levem a sério o tratamento recomendado. Além disso, é considerado de extrema importância que os pais e toda a comunidade levem a sério e à risca as ações de prevenção ao vetor, evitando o acúmulo de águas que possam ocasionar o desenvolvimento e a proliferação do mosquito.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes Aegypti (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 50, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/28/boletim_epidemiologico_svs_51.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para a organização dos serviços de atenção à saúde em situação de aumento de casos ou de epidemia de dengue**. Secretaria de Atenção à Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CREMESP - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. **Dengue**: Classificação de risco e manejo do paciente. 2020. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/pdfs/dengue_manejo_clinico_4ed_OK%20fluxograma.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2021.

DIVE - Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Dengue.** 2020. Disponível em: <http://www.dengue.sc.gov.br/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

FIOCRUZ MINAS. **Dengue.** 2020. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/dengue/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

KRUCZEWSKI, B. et al. Implantação da vacina da dengue no Brasil: estudo situacional. Seminário de Iniciação Científica e Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão, 2017. **Anais SIEPE**, 2017.

MSF - Médicos sem fronteiras. **Dengue.** 2018. Disponível em: <https://bit.ly/2XZ81d4>. Acesso em: 21 jan. 2021.

NOGUEIRA, S.A. O desafio do diagnóstico da dengue em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 3, p. 191-192, 2005.

OLIVEIRA JÚNIOR, F. I. **Dengue**: alerta para cuidados com as crianças. 2021. Disponível em: <https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/dengue-alerta-para-cuidados-com-as-criancas>. Acesso em: 24 jan. 2021.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Dengue.** 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_joomlabook&view=topic&id=1>. Acesso em: 22 jan. 2021.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico**. Novo Hamburgo: Feevale, 2009.

RODRIGUES, M.B.P. et al. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde. **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 3, 2005.

SAITO, C. K. et al. Sorologia e avaliação clínica: correlação no diagnóstico da dengue. **Rev. Cuidarte Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 72-77, 2017.

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. **O que os adultos precisam saber sobre dengue nas crianças**. 2021. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/doencas/dengue>. Acesso em: 22 jan. 2021.

SES - Secretaria de Estado de Saúde (Governo do Estado do Espírito Santo). **Aedes Aegypti**. 2021. Disponível em: <https://mosquito.saude.es.gov.br/aedes-aedypti>. Acesso em 22 jan. 2021.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágica: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S22-S35, 2007.

CAPÍTULO 2

A URGÊNCIA OFTALMOLÓGICA: O QUE TODO MÉDICO GENERALISTA DEVERIA SABER

Data de aceite: 01/05/2021

Carlos Henrique Bezerra de Siqueira
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-6777-8747

Isabela Araújo Barros
Centro Universitário CESMAC, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0003-4899-8247

Nayane Mayse Barbosa Silva
Universidade Federal de Alagoas, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0002-4995-2358

Paloma da Silva de Santana
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0003-1037-7672

Ranulfo Paranhos dos Santos Neto
Universidade Federal de Alagoas, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-7017-1540

Renan Carvalho Mendes
Centro Universitário CESMAC, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-6137-8021

Rosângela Natália G. Q. de Holanda Cavalcante
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0002-4243-3272

Santília Tavares Ribeiro de Castro e Silva
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-9225-0151

Victória Eduarda Cavalcante de Moraes
Universidade Federal de Alagoas, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-8738-9562

Yann Gonçalves Fernandes da Costa
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0002-7217-809X

Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro
Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
https://orcid.org/0000-0001-7626-2806

RESUMO: As consultas oftalmológicas emergenciais abrangem desde desconforto visual como: ardência, prurido, lacrimejamento e hiperemia ocular, até perda súbita da visão. Segundo a OMS, ocorrem, por ano, cerca de 55 milhões de traumas oculares que restringem as atividades por pelo menos um dia. Muitas vezes o primeiro atendimento é feito por médicos não-oftalmologistas, o que pode prejudicar o prognóstico ocular devido ao despreparo dos plantonistas. Assim, é de fundamental importância que o médico generalista saiba fazer o manejo inicial desses pacientes para minimizar a chance de complicações mais graves. Metodologia: trata-se de um estudo bibliográfico narrativo e exploratório, realizado através de pesquisas em bases de dados online, pela combinação dos descritores “doenças oculares”, “oftalmologia” e “urgências”, também em seus respectivos termos em inglês, priorizando artigos originais dos últimos 10 anos. Resultados: Estudos transversais apontam que na grande maioria dos atendimentos iniciais as urgências oftalmológicas são realizadas por não-especialistas que muitas vezes desconhecem alguns diagnósticos e acabam tomando condutas inadequadas ou aguardando avaliação pelo

especialista. Conclusão: por essa razão, torna-se indiscutível a necessidade de se estabelecer uma educação continuada nas escolas médicas sobre as noções básicas de oftalmologia.
PALAVRAS - CHAVE: Doenças oculares, Oftalmologia, Urgências.

THE OPHTHALMOLOGICAL EMERGENCY: WHAT EVERY GENERALIST DOCTOR SHOULD KNOW

ABSTRACT: Emergency eye consultations range from visual discomfort such as: burning, itching, watery eyes and hyperemia, to sudden loss of vision. According to the WHO, about 55 million eye injuries occur every year that restrict activities for at least one day. Often the first appointment is made by non-ophthalmologists, which can damage the ocular prognosis due to the unpreparedness of the on-call staff. Thus, it is of fundamental importance that the general practitioner knows how to make the initial management of these patients to minimize the chance of more serious complications. Methodology: it is a narrative and exploratory bibliographic study, carried out through searches in online databases, by the combination of the descriptors “eye diseases”, “ophthalmology” and “urgencies”, also in their respective terms in English, prioritizing articles over the past 10 years. Results: cross-sectional studies indicate that in the vast majority of initial consultations, ophthalmologic emergencies are performed by non-specialists who are often unaware of some diagnoses and end up taking inappropriate conduct or awaiting evaluation by the specialist. Conclusion: for this reason, the need to establish continuing education in medical schools on the basic notions of ophthalmology becomes indisputable.
KEYWORDS: Eye diseases, Ophthalmology, Urgencies.

INTRODUÇÃO

A população está exposta a fatores biológicos, físicos, sociais e ambientais que podem culminar na necessidade de pronto atendimento oftalmológico (HAGUI; et al, 2020). Frente a doenças oculares agudas, o comportamento dos pacientes varia de automedicação por informações de internet, amigos, drogarias; a atendimento médico com clínicos gerais ou oftalmologistas (HAGUI; et al, 2020).

As situações emergenciais abrangem desde desconforto visual como ardência, prurido, lacrimejamento e hiperemia ocular, até perda súbita da visão. Alguns sintomas e diagnósticos tendem a apresentar padrões de incidência de acordo com as estações do ano (HAGUI; et al, 2020). Como em qualquer serviço de emergências médicas, o exame clínico minucioso, o diagnóstico correto e o tratamento eficaz são mandatórios para minimizar a chance de complicações mais graves (HAGUI; et al, 2020).

As doenças oculares mais prevalentes em serviços de emergências oftalmológicas estão descritas na literatura (HAGUI; et al, 2020). Porém, no Brasil ainda existe uma falta relativa de dados médicos e sociais, o que poderia ajudar no planejamento e estratégias de ações de saúde comunitárias (HAGUI; et al, 2020). Casos de baixo risco poderiam ser tratados em unidades de cuidados primários ou secundários, o que implicaria em

redução do alto fluxo de pacientes em serviços de emergências oftalmológicas, melhora da qualidade do atendimento e satisfação do paciente (HAGUI; et al, 2020).

De acordo com a OMS, ocorrem, por ano, cerca de 55 milhões de traumatismos oculares que restringem as atividades por pelo menos um dia; dentre estes, 750.000 necessitam de hospitalização por isso a necessidade de uma maior compreensão e análise deste recorrente tipo de trauma, essencialmente no setor público de saúde (RASSI; et al., 2020). Muitas vezes o primeiro atendimento é feito por médicos não-oftalmologistas, o que pode prejudicar o prognóstico ocular devido ao despreparo dos plantonistas (RASSI; et al., 2020). Apesar de existirem centenas de serviços de emergências oftalmológicas em todo o Brasil, há uma relativa escassez de investigações epidemiológicas acerca deste tema na literatura científica nacional (RASSI; et al., 2020).

As consultas oftalmológicas representam 9% do atendimento médico global e 5% das urgências médicas (ABREU; et al., 2020). Desse modo, é de fundamental importância que o médico generalista saiba fazer o manejo inicial de pacientes com queixas oftalmológicas, até mesmo porque várias doenças sistêmicas cursam com algum grau de comprometimento ocular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e colagenoses, entre outras (ABREU; et al., 2020).

Isso se reflete quando analisamos a carência de conhecimentos sobre Oftalmologia por parte de médicos não especialistas e que têm se manifestado tanto em situações de urgências, na conduta diante de trauma ocular perfurante e corpo estranho de córnea, por exemplo, quanto em situações menos urgentes, como os casos de estrabismo, ambliopia e prescrição de colírio (ABREU; et al., 2020).

Outra observação importante sobre o atendimento em oftalmologia é verificada nos hospitais universitários e em serviços de atendimento terciário em oftalmologia, que representam importante parte da assistência a pacientes com afecções oculares (ROCHA; *et al,* 2012). Estes serviços são a porta de entrada e contato inicial de pacientes com um serviço oftalmológico, sendo atendidas, além de urgências, diversas outras doenças oculares (ROCHA; *et al,* 2012). Por este motivo se faz tão necessário o conhecimento por das principais afecções em urgências oftalmológicas, favorecendo informações e planejamento estratégico quanto às ações preventivas e para o estabelecimento de políticas públicas de saúde ocular. alguns estudos mostram que 5 a 82% das consultas no departamento de emergência são por problemas eletivos (ROCHA; *et al,* 2012). Esta larga variação se deve ao desconhecimento da população para definir um critério de urgência, e esse conhecimento pode favorecer o encaminhamento correto para tais assistências (ROCHA; *et al,* 2012).

É importante observar ainda que as urgências oftalmológicas podem ter grande impacto na saúde dos indivíduos, devido ao risco potencial de perda visual irreversível (CAMPOS; et al, 2020). Além disso, constituem importante causa de absenteísmo, uma vez que a população economicamente ativa é a mais presente em atendimentos de urgências

oculares (CAMPOS; et al, 2020).

O conhecimento acerca das principais urgências oftalmológicas, bem como as características epidemiológicas da população que procura esse atendimento é fundamental para o planejamento de políticas de saúde e melhoria dos serviços (CAMPOS; et al, 2020).

Nosso estudo realizado a partir dos dados levantados, auxiliará na melhor compreensão do perfil de paciente que dá entrada nos serviços de pronto-atendimento oftalmológico e servirá de auxílio na orientação da população visando à prevenção.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico narrativo e exploratório. A busca foi norteada pela combinação dos descritores "doenças oculares", "oftalmologia" e "urgências", também em seus respectivos termos em inglês. A pesquisa dos artigos foi realizada pelos autores nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS até o dia 30 de dezembro de 2020, priorizando estudos originais publicados nos últimos 10 anos. No total, foram identificados 21 artigos a partir dos critérios de busca definidos. A primeira análise consistiu na seleção dos artigos pelo título e resumo, em que apenas 7 foram incluídos na discussão dos resultados, somatizando-os com uma avaliação dos consensos atuais das sociedades Brasileira, Americana e britânica de oftalmologia. Por fim, para compor esta revisão foram incluídos três bibliografias para pesquisa - Oftalmologia Geral, Clínica Oftalmológica e Oftalmologia para Graduação. Todos os idiomas foram contemplados no estudo e esse não foi um critério de exclusão.

RESULTADOS

Estudos transversais realizados em diferentes regiões do Brasil, apontam que na grande maioria dos atendimentos iniciais as urgências oftalmológicas são realizadas por não-especialistas que muitas vezes desconhecem alguns diagnósticos e acabam tomando condutas inadequadas ou aguardando avaliação pelo especialista. Um desses estudos foi realizado na região de Sorocaba (São Paulo) com a aplicação de um formulário para 100 plantonistas, no qual continham perguntas acerca de seus conhecimentos sobre as principais urgências oftalmológicas. Os resultados obtidos, em resumo, salientam que a maior parte dos entrevistados (93%) não se sente segura ao atender uma urgência oftalmológica, e destes, 55% já realizaram um atendimento a estes pacientes. Segundo esse mesmo estudo, 44% dos entrevistados apontaram que a razão para essa insegurança se deve à pouca informação sobre oftalmologia na faculdade (ESPÍNDOLA; et. al., 2006).

Ao recorrer a outro estudo para o entendimento de quais seriam essas principais urgências oftalmológicas, foi encontrado um trabalho realizado na Santa Casa de Sobral com uma amostra de 419 pacientes. Destes, 40,9% dos casos eram de trauma ocular. Foi avaliado ainda, quais dos casos nesse serviço de emergência realmente se tratavam

de urgências oftalmológicas que necessitavam de tratamento imediato e quais eram as etiologias desses casos. Foi encontrado então que uveítes, ceratites, episclerites, herpes-zoster, dacriocistites, celulites orbitárias, trauma ocular, descolamento de retina, glaucoma agudo e endoftalmites, são as principais responsáveis pelos casos de urgências oftalmológicas, sendo responsáveis em conjunto por 55.8% dos casos (PIERRE FILHO; et. al., 2010). Nesse sentido, o presente estudo visa trazer as principais informações sobre 6 dessas urgências oftalmológicas, objetivando orientar médicos generalistas em seus atendimentos em plantões.

Perante o resultado e segundo Saumya M. Shah, MD e Chernyl L. Khanna, MD (2020), a avaliação inicial de qualquer trauma oftalmológico envolve a avaliação geral do paciente e o tratamento de quaisquer lesões com risco de vida, acrescido de perguntas direcionadas sobre o mecanismo e as circunstâncias da lesão, qualquer envolvimento de corpo estranho, história ocular e o estado de imunização contra o tétano.

- **Descolamento de retina**

Apesar de ser uma condição rara, o descolamento de retina é considerado uma emergência e é definido como a separação da retina neurossensorial do epitélio pigmentar retiniano anexado por baixo. Diante disso, o diagnóstico e o tratamento precoces podem prevenir a degeneração isquêmica dos fotorreceptores e o comprometimento visual permanente. De acordo com Kanski, JJ. (2003), o descolamento de retina leva à perda parcial do campo de visão, inicialmente periférica, podendo ser total.

Os pacientes, consoante descrição de Saumya M. Shah, MD e Chernyl L. Khanna, MD (2020), podem apresentar flashes brilhantes perifericamente em um dos olhos, seguidos por uma “chuva de pontos pretos” ou “enxame de abelhas” e diminuição da acuidade visual. Se houver suspeita de descolamento de retina, é fundamental o encaminhamento a um especialista cirúrgico para que o reparo aconteça com urgência. Ainda segundo eles, no exame inicial, a acuidade visual deve ser medida antes da dilatação pupilar e o médico pode utilizar a lâmpada de fenda e observar o aparecimento de grânulos pigmentados no vítreo anterior – indicando um possível deslocamento. Além dessa sugestão, no oftalmoscópio direto a ausente visualização de um reflexo vermelho, pode indicar um deslocamento de retina ou hemorragia vítrea.

- **Ceratites**

No que lhe concerne, ceratites consistem em infecções corneanas, sendo divididas a partir dos agentes infecciosos. Os sintomas abrangem dor, lacrimejamento, fotofobia, diminuição de visão, secreção purulenta e secreção de pálpebra (BORGES; et al., 2018).

São mais incidentes nos países em desenvolvimento devido, principalmente à frequência dos fatores de risco em cada população, aliado a fatores climáticos, em temperaturas quentes, há alto índice por espécies de Pseudomonas spp. (ROSENDO DA SILVA, 2007), ou seja, mais incidência da ceratite fúngica (SILVA DE SOUZA; et al., 2013)

Os fatores de risco incluem entrópio, ectrópio, conjuntivite bacteriana aguda, clamidiana, de oclusão, por herpes simples, ceratoconjuntivite epidêmica, devido a trauma, co-morbidades e uso de lentes de contato. Previamente ao início do tratamento deve-se realizar a coleta de material para citologia e cultura. Assim, será realizado de acordo com o patógeno (RIBEIRO; et al., 2019; SACRAMENTO; et al., 2005)

- **Episclerite**

Por sua vez, a episclerite é uma doença benigna, autolimitada, com inflamação do tecido episcleral superficial (uma das camadas da esclera), a de caráter simples é a mais frequente dentre os subtipos (URBANO; et al., 2002).

Para diagnóstico é necessário avaliação completa incluindo acuidade visual, motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia e fundoscopia. Sendo importante a realização do diagnóstico diferencial entre episclerite e esclerite (URBANO; et al., 2002).

No quadro clínico o paciente cursa com desconforto ocular, hiperemia e lacrimejamento que varia entre 2 a 21 dias. Pode ter acometimento unilateral (mais frequente em adultos) ou bilateral (constatado em metade dos casos em crianças), juntamente à possibilidade de recorrência contra ou ipsilateral (URBANO; et al., 2002; READ et al., 1999). Além disso, afeta especialmente mulheres jovens e de meia idade e tem associação com doenças sistêmicas em 32%, sendo mais comuns nas reumatológicas (AKPEK; et al., 1999).

O tratamento geral é sintomático, com compressas frias e lágrimas artificiais geladas. A fim de diminuir os sintomas e o tempo de resolução, corticosteróides tópicos são administrados, porém existe a ressalva da recorrência do processo por efeito rebote e assim, outra alternativa terapêutica é o anti-inflamatório não-hormonal sistêmico e/ou locais (URBANO; et al., 2002).

- **Glaucoma**

O glaucoma primário de ângulo fechado é uma emergência oftalmológica que resulta da obstrução da via de drenagem do humor aquoso, levando a um aumento repentino da pressão intraocular (PIO). (FLORES-SÁNCHEZ; TATHAM; 2019).

A apresentação clínica desse tipo de glaucoma geralmente ocorre de forma abrupta, mas pode haver uma história prévia de sintomas intermitentes de cefaleia ou visão turva antecedentes ao ataque agudo. Mais comumente, os pacientes apresentam olho vermelho unilateral associado à visão embaçada, pupila semidilatada fixa e dor ocular ou periocular que pode induzir náuseas e vômitos. (FLORES-SÁNCHEZ; TATHAM; 2019).

O tratamento inicial do fechamento do ângulo agudo concentra-se na redução imediata da pressão intraocular para evitar danos ao nervo óptico e desenvolvimento de glaucoma. O tratamento de primeira linha padrão inclui acetazolamida intravenosa, associada à analgesia e antieméticos. (FLORES-SÁNCHEZ; TATHAM; 2019).

- **Uveíte**

Por fim, a uveíte, ou inflamação do trato uveal (ou seja, íris, corpo ciliar e coróide) pode ser resultante de uma série de distúrbios de diferentes etiologias e mecanismos patogênicos. E ela é classificada de acordo com o local predominante de inflamação: anterior (câmara anterior), intermediária (vítreo) ou posterior (retina e/ou coróide). A inflamação generalizada, por sua vez, é descrita como panuveíte (HARMAN; MARGO; ROETZHEIM; 2014).

Os sintomas da uveíte são inespecíficos, consistindo em: visão turva ou reduzida, flutuações visuais, desconforto ou dor ocular e intolerância à luz. Cefaleia secundária ou dor na testa são comuns (HARMAN; MARGO; ROETZHEIM; 2014). Entretanto, de acordo com a apresentação clínica é possível pensar em um tipo de uveíte em específico, sendo preciso destacar o quadro clínico da uveíte anterior aguda, já que é a afecção mais comumente encontrada nas emergências entre os tipos de uveíte.

Na uveíte anterior aguda, os principais sintomas são: fotofobia, dor, vermelhidão, diminuição da acuidade visual e lacrimejamento. Ao exame oftalmológico, é possível perceber hiperemia ciliar iridal e pericerática, miose e exsudação em câmara anterior. (HERNÁNDEZ; et. al., 2008). O tratamento da uveíte é geralmente clínico e depende da etiologia e do tipo de uveíte (anterior, intermediária, posterior ou panuveíte). Além disso, geralmente envolve o uso de corticoides para o tratamento do quadro inflamatório.

DISCUSSÃO

Diante da revisão literária realizada, denota-se que, primeiramente, a maioria dos médicos não oftalmologistas se sentem inseguros para atender urgências oftalmológicas. (FRAGA, QUINTAS, ABIB, 2014). Embora as urgências oftalmológicas não estejam associadas diretamente às causas de morte, precisam ser bem conduzidas, tendo em vista os graves danos que podem trazer ao paciente. Desse modo, reafirma-se a necessidade do médico não especialista possuir os conhecimentos básicos para os atendimentos às principais ocorrências. (RIORDAN, WHITCHER, 2011).

Segundamente, a literatura nacional ainda é escassa de informações e dados acerca dos atendimentos em serviços de pronto atendimento não especializado em oftalmologia. Isso dificulta o direcionamento de políticas públicas, ações preventivas e capacitações nessa área. (ESPINOSA, *et al,* 2020).

Quanto aos fatores sociodemográficos, há predominância do sexo masculino em procura as unidades de emergência (58,42%). (ROCHA; *et al,* 2012; ESPINOSA, *et al,* 2020). Em sua maioria, homens laboralmente ativos, na faixa etária entre 15 e 39 anos. (ROCHA; *et al,* 2012). Isso devido haver maior exposição a fatores de risco e a corpo estranho em trabalhos de serralheria, metalúrgica, mecânica, esporte e trânsito. (ROCHA; *et al,* 2012) Além da falta do uso de equipamentos de proteção individual, que por vezes

não é estimulado nem ofertado no local de trabalho. (ESPINOSA, *et al,* 2020).

ROCHA, *et al* (2012) reafirma que os traumas oculares são importantes causas de perda ocular, sendo 42% de origem ocupacional (em torno de 1 milhão de acidentes de trabalho oculares/ano).

Em relação a principal causa de atendimento, há divergências entre os estudos revisados. Segundo Rocha (2012), corpo estranho extraocular foi predominante na emergência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (25,51%). Já nos estudos realizados por ESPINOSA, *et al,* 2020; HAGUI, *et al* (2020), o diagnóstico mais frequente foi conjuntivite, sendo 40,92% e 56%, respectivamente. Outro estudo que reafirma esses dados é o realizado por CAMPOS; BRUM; BRUM (2019).

Enquanto outros estudos nacionais, como os de Andradde Sobrinho, *et al* (2016), Pierre Filho, *et al* (2010), afirmam que a principal causa de atendimento de urgência oftalmológica são os traumas oculares.

Por fim, reafirma-se que a falta de dados médicos e sociais acerca do tema é uma realidade, o que dificulta o planejamento de estratégias de educação em saúde comunitária e de capacitações para um melhor preparo de médicos generalistas para atender, manejar e encaminhar os casos de forma correta. (HAGUI; *et al*, 2020). Além do mais, capacitações de médicos plantonistas não oftalmologistas poderiam reduzir o alto fluxo de pacientes em serviços de emergências oftalmológicas, pois casos de baixo risco poderiam ser tratados em unidades de cuidados primários ou secundários. (HAGUI; *et al*, 2020).

CONCLUSÃO

A deficiência de alguns médicos generalistas na identificação das urgências oftalmológicas não só contribui para condutas inadequadas como também sobrecarrega o sistema, uma vez que muitos dos casos que aparecem nas urgências poderiam ser tratados de forma simples na atenção primária e/ou secundária. Em contrapartida, o desconhecimento, por parte dos médicos, acerca dos manejos oftalmológicos, muitas vezes, põe em risco a integridade visual dos pacientes, já que um diagnóstico preciso e uma conduta adequada são indispensáveis para um bom prognóstico. Por essa razão, torna-se indiscutível a necessidade de se estabelecer uma educação continuada nas escolas médicas sobre as noções básicas de oftalmologia, para que os acadêmicos sejam capazes de identificar e dar um correto seguimento às urgências e emergências oculares. Além de disseminar entre a população a importância de buscar atendimento médico precoce, evitando, portanto, a superlotação das redes de atenção especializada, problemas corriqueiros causados pela automedicação e, principalmente, desfechos nocivos que podem culminar na perda total da visão do paciente.

REFERÊNCIAS

ABREU, Acácia Maria Azevedo. **Conhecimento dos Alunos de Medicina sobre Oftalmologia**. Revista Brasileira de Educação Médica, [*s. l.*], v. 3, ed. 43, p. 100-09, 2019. DOI 1590/1981-52712015v43n3RB2018021. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbem/v43n3/1981-5271-rbem-43-3-0100.pdf. Acesso em: 28 dez. 2020.

AKPEK, Esen Karamursel et al. **Severity of episcleritis and systemic disease association**. American Academy of Ophtalmology, [*s. l.*], v. 106, ed. 4, p. 729-731, 1 abr. 1999. DOI https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90157-4. Disponível em: https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(99)90157-4/abstract. Acesso em: 28 dez. 2020.

BORGES, Vinicius; FILHO, Nicolau et al. Análise epidemiológica dos casos de ceratite no Brasil**. Arq Bras Oftalmol.**, São Paulo, v. 81, n. 4, p. 1-66, 2018

ESPÍNDOLA, Rodrigo França de *et al*. **Análise dos conhecimentos básicos sobre urgências oftalmológicas em plantonistas não-oftalmologistas**. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, [*s. l.*], v. 69, ed. 1, p. 11-15, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492006000100003&script=sci_arttext. Acesso em: 25 dez. 2020.

FLORES-SÁNCHEZ, Blanca C; TATHAM, Andrew J. **Acute Angle Closure Glaucoma**. British Journal of Hospital Medicine, [s. l.], v. 80, ed. 12, p. C174-C179, 14 dez. 2019. Disponível em: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2019.80.12.C174. Acesso em: 24 dez. 2020.

HAGUI, A. *et al.* **O pronto-atendimento em um Hospital Oftalmológico no Sul do Brasil**. Revista Brasileira de Oftalmologia, *[S. l.]*, v. 79, n. 5, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.5935/0034-7280.20200068. Acesso em: 29 dez. 2020.

HARMAN, Lynn E; MARGO, Curtis E; ROETZHEIM, Richard G. **Uveitis: The Collaborative Diagnostic Evaluation**. American Family Physician, [s.l.], v. 90, ed. 10, p. 711-716, 15 nov. 2014. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2014/1115/p711.html. Acesso em: 24 dez. 2020.

HERNÁNDEZ, L. M. Calvo et al. **Uveítis. Un reto para el internista**. Anales De Medicina Interna, [s. l.], v. 25, ed. 3, p. 141-148, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560683/. Acesso em: 24 dez. 2020.

Kanski JJ. **Clinical ophthalmology.** 5th. ed. Edinburgh: Butterworth Heinemann; 2003.

MARUJO, Fábio Iglesias et al. **Distribuição das ceratites infecciosas em hospital terciário no Brasil**. Arquivos Brasileiros Oftalmologia**,** São Paulo, v. 76, n. 6, p. 370-373, dez. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492013000600011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 dez. 2020. https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000600011.

PIERRE FILHO, Paulo de Tarso Ponte *et al*. Profile of ocular emergencies in a tertiary hospital from Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [*s. l.*], v. 69, ed. 1, p. 12-17, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802010000100003&script=sci_arttext. Acesso em: 25 dez. 2020.

RASSI, Adel Jorge El *et al*. **Epidemiologia das urgências e emergências oftalmológicas em um Hospital Universitário Terciário**. Revista Brasileira de Oftalmologia, [*s. l.*], v. 4, ed. 79, p. 227-30, 2020. DOI 10.5935/0034-7280.20200049. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbof/v79n4/0034-7280-rbof-79-04-0227.pdf. Acesso em: 28 dez. 2020.

RIBEIRO, João C.M.L.; ALVES , Ana Paula X.; FERREIRA , Juliana de Lucena M.; NETO, Leiria de Andrade. **Oftalmologia para a graduação**. Fortaleza: Editora Universitária Unichristus, 2019. ISBN 978-85-9523-065-1. 464p.

ROSENDO DA SILVA, Rosangela; BARBOSA DE CASTRO, Celia Maria Machado. Úlcera corneana em serviço oftalmológico de referência. 2007. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

READ, R W; WEISS, A H; SHERRY, D D. **Episcleritis in childhood**. American Academy of Ophtalmology, [*S. l.*], v. 106, n. 12, p. 2377-2379, 1 dez. 1999. DOI https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90520-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599674/. Acesso em: 27 dez. 2020.

SACRAMENTO, Rogério Silva do et al.. **Estudo dos fatores epidemiológicos e influentes na ceratite microbiana em serviço universitário**. Revista brasileira de oftalmologia**,** Rio de Janeiro, v. 64, ed. 1, p. 7-13, 2005

SILVA DE SOUZA, Monalisa. **Prevalência microbiana das infecções oculares em pacientes atendidos no Hospital Universitário Onofre Lopes (huol-ufrn)**. Orientador: Prof.ª. Dra. Vânia Sousa Andrade. 2018. 62 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Biomedicina) - Universidade do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

URBANO, Andréia Peltier et al. **Episclerite e esclerite**. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. São Paulo, v. 65, n. 5, p. 591-598, dez. 2002 http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492002000500018. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492002000500018&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 27 dez. 2020.

FRAGA, G.P.; QUINTAS, M.L.; ABIB, S.C.V. Trauma e emergência: o SUS é a solução no Brasil? **Rev. Col. Bras. Cir.** [Internet]. 2014. v.41; n.4; p. 232-233. Acesso em: 29 dez. 2020

RIORDAN, E. P.; WHITCHER, J.P. **Oftalmologia geral de Vaughan & Asbury.** Porto Alegre: AMGH; 2011. v.17 p.368

ESPINOSA, P.G; *et al.* **Atendimento às urgências oftalmológicas em unidade de pronto atendimento**. Arquivos Catarinenses de Medicina, 2020; v. 49; n.1; p.78-90

ROCHA, M.N.A.N; *et al.* **Análise das causas de atendimento e prevalência das doenças oculares no serviço de urgência.** Rev. bras.oftalmol. vol.71 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2012 Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbof/v71n6/08.pdf

Anddrade Sobrinho MV, Aguiar AC, Alencar LD, Binotti WW, Faria OJ. Epidemiological profile of eye diseases in an emergency center complex in Campinas, Brazil. Vis Pan Am. 2016;15(1):10-1.

CAMPOS, G. M., BRUM, I. V., BRUM, I. V., et al. **Perfil epidemiológico dos atendimentos em um serviço público de urgência oftalmológica**, Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 78, n. 5, p. 297–299, 1 out. 2019. DOI: 10.5935/0034-7280.20190148. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802019000500297&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 29 dez. 2020.

CAPÍTULO 3

ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA, MINAS GERAIS, BRASIL

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 28/02/2021

Mário Cézar de Oliveira
Agência Transfusional, Hospital de Clínicas de Uberlândia, Uberlândia-MG.
http://lattes.cnpq.br/8924508898024445

Aline Akemi Segatti Ido
Agência Transfusional, Hospital de Clínicas de Uberlândia, Uberlândia-MG.
http://lattes.cnpq.br/9372019018614359

RESUMO: O objetivo do estudo foi avaliar a frequência de aloimunização em pacientes que receberam transfusão de hemácias na Agência Transfusional do Hospital de Clínicas de Uberlândia. Foi realizada uma análise retrospectiva de corte observacional entre o período de 2014 à 2019 dos pacientes aloimunizados, sendo avaliado a frequência de sexo, faixa etária, tipo sanguíneo, anticorpos irregulares identificados, número de transfusões e doença de base. Um total de 480 pacientes apresentou anticorpos irregulares, com taxa de aloimunização de 5,19%. Pacientes do sexo feminino tiveram maior frequência (67,3%), sendo os grupos sanguíneos Rh e Kell os mais imunogênicos, com taxas de 51,7% e 12%, respectivamente. Múltiplos anticorpos foram encontrados em 47% dos pacientes. Pacientes em tratamento oncológico foram o grupo com maior frequência de aloimunização (27,68%). Em conclusão, os pacientes transfundidos provavelmente formarão aloanticorpos em cada transfusão. A implementação da técnica de identificação irregular de anticorpos em testes pré-transfusionais e imunofenotipagem de hemácias em receptores evitam a ocorrência de aloimunização de hemácias e reações hemolíticas.

PALAVRAS - CHAVE: Aloimunização; Anticorpo irregular; Transfusão sanguínea; Imunofenotipagem.

RED BLOOD CELL ALLOIMMUNIZATION IN TRANSFUSED PATIENTS AT THE HOSPITAL DE CLÍNICAS DE UBERLÂNDIA, MINAS GERAIS, BRAZIL

ABSTRACT: This study aimed to analyze the frequency of alloimmunization in patients who received red blood cell transfusions at the Transfusion Agency of the Hospital de Clínicas de Uberlândia. A retrospective analysis of the observational cut was performed between the periods 2014 to 2019 of alloimmunized patients, in which the frequency of sex, age group, blood type, identified irregular antibody, number of transfusions and underlying disease, were evaluated. A total of 480 patients showed irregular antibodies, with a red blood cell alloimmunization rate of 5.19%. Female patients had a higher frequency (67.3%), with blood groups Rh and Kell being the most immunogenic, with a rate of 51.7% and 12%, respectively. Multiple antibodies were found in 47% of patients. Patients undergoing oncological treatment were the group with the highest frequency of alloimmunization (27.68%). In conclusion, transfused patients are likely to form red blood cell alloantibodies with

each transfusion. The implementation of the irregular antibody identification technique in pre-transfusion tests and red blood cell immunophenotyping in recipients prevents the occurrence of red blood cell alloimmunization and hemolytic reactions.
KEYWORDS: Alloimmunization; Irregular antibody; Blood transfusion; Immunophenotyping.

1 I INTRODUÇÃO

A transfusão sanguínea é um procedimento terapêutico que tem a finalidade de reparar as necessidades fisiológicas de componentes do sangue no organismo (BELEM et at., 2010; SOUZA NETO, BARBOSA, 2012).Os programas de transfusões sanguíneas crônicas estão se tornando cada vez mais comum em nosso meio por dois motivos principais: infusão de eritrócitos aumenta a capacidade de carregamento de oxigênio e diminui a hipóxia tecidual (SWERDLOW, 2006).

Apesar de ter finalidades terapêuticas, a transfusão de hemocomponentes é considerada um risco para o receptor, pois, além de se tratar de um material biológico, pode ocasionar reações transfusionais (Ludwig, 2010; RODRIGUES et al., 2013). Outro grande risco da prática transfusional é a formação de anticorpos contra antígenos eritrocitários. Esse risco é dependente da exposição do receptor ao antígeno estranho e de sua imunogenicidade, que é a capacidade do antígeno em estimular a produção de anticorpos (FLUIT, 1990, SCHONEWILLE, 2006).

Desde a descoberta do sistema ABO em 1900, mais de 362 antígenos eritrocitários já foram descritos e organizados em sistemas, séries e coleções, em particular ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd e MNS. Esse alto número de antígenos aumenta o risco de aloimunização eritrocitária e dificulta a obtenção de hemácias compatíveis (MATTOS, 2005; WANG, 2006; STORRY, 2019).

A aloimunização é uma resposta do sistema imune contra a exposição a algum antígeno estranho que ocorre devido à diversidade genética entre o sangue do doador e receptor ou entre mãe e feto (THAKRAL, 2008; BAIOCHI, 2009; CALDERONE, 2014). Essa exposição pode ser ocasionada após transfusão de eritrócitos que apresentem em sua membrana plasmática determinadas moléculas que irão sensibilizar o receptor e podem desenvolver uma resposta imune com produção de anticorpos (BAIOCHI, 2009; RODRIGUES et al., 2013). Esses anticorpos são conhecidos como anticorpos irregulares (aloanticorpo) e possuem grande importância clínica, principalmente aqueles que reagem a 37°C e causam hemólise em pacientes transfundidos resultando em importante morbidade e mortalidade. Alguns dos antígenos significativos que induzem a produção de aloanticorpos são dos sistemas sanguíneos Rhesus (Rh), Kell (K), Kidd (Jk), Duffy (Fy) e MNS, (MARTINS, 2008; BAIOCHI, 2009; CRUZ 2011; MITRA, 2014).

Os anticorpos irregulares são desenvolvidos em mais de 30% dos pacientes dependentes de hemocomponentes, sendo que esse processo de aloimunização ocorre

principalmente nas primeiras transfusões. Além disso, em politransfusões por conta de cirurgias ou patologias, tais como talassemias, distúrbios mielo e linfoproliferativos e anemia falciforme, a aloimunização representa um problema, pois a terapia com hemocomponente necessita de múltiplas transfusões (SANTOS, 2007; BAPTISTA, 2011, Cruz 2011).

Quando são detectados anticorpos não-ABO clinicamente significativos no plasma de pacientes que necessitam de transfusões de hemácias, os serviços hemoterápicos tem de encontrar e administrar eritrócitos sem os antígenos correspondentes. Muito tempo e esforço são gastos na detecção e identificação de anticorpos de sistemas sanguíneos (BLUMBERG, 1990).

A fenotipagem eritrocitária pré-transfusional é o método que define o perfil antigênico do paciente, sendo considerada importante para aumentar a segurança e eficácia transfusional por evitar hemólise do sangue transfundido e produção de aloanticorpos, contribuindo para uma melhor sobrevida do paciente. A fenotipagem eritrocitária é recomendada para pacientes que possuem a necessidade de transfusões crônicas. Além disso, é importante que seja realizada a fenotipagem dos doadores de sangue para que o paciente possa receber uma transfusão sanguínea com uma maior compatibilidade. Para os pacientes que apresentem a pesquisa de anticorpos irregulares positiva é importante a identificação do anticorpo criado e, consequentemente, a transfusão de sangue sem o antígeno correspondente ao anticorpo identificado (RODRIGUES et al., 2013; MARTINS, 2008; NATUKUNDA 2009).

Considerando que a prática transfusional é uma forma de terapia segura e efetiva, mas que também possui o risco de reações transfusionais e produção de aloanticorpos, nosso objetivo foi analisar a frequência de aloimunização eritrocitária e identificar os anticorpos mais prevalentes nos pacientes que foram atendidos pela Agência Transfusional do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma análise retrospectiva de corte observacional de todos os pacientes atendidos e que foram aloimunizados entre o período de julho de 2014 a julho de 2019 na Agência Transfusional do Hospital de Clínicas de Uberlândia/MG (AGETRA-HCU). Por se tratar de uma pesquisa retrospectiva não houve a necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (número do parecer: 4.175.750; 27 de julho de 2020).

Foram analisados os dados obtidos do livro de registro de transfusões, do caderno de registro de amostras de pacientes, do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), dos registros no prontuário do paciente e do arquivo da Tabela de Fenotipagem e Identificação de Anticorpo Irregular.

Os dados foram analisados segundo análise estatística descritiva, através de frequência absoluta e percentual utilizando o Software GraphPad Prisma 5 (GraphPad Software Inc., San Diego,CA, USA, EUA).

3 | RESULTADOS

Durante o período de julho de 2014 a julho de 2019 a AGETRA-HCU registrou 39.481 transfusões de eritrócitos em um total de 8.647 pacientes. Desses pacientes transfundidos, foi verificado que 480 pacientes apresentaram a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva. No entanto, 113 pacientes (23,54%) não coletaram as amostras adicionais para a identificação do anticorpo criado e 31 pacientes (6,46%) apresentaram autoanticorpos, sendo assim, foram excluídos dessa pesquisa. A amostra final foi constituída por 336 pacientes que realizaram a identificação dos anticorpos irregulares, mostrando uma taxa de aloimunização de 5,19%.

Do número total de pacientes avaliados que apresentaram anticorpos irregulares, 110 (32,7%) eram do sexo masculino e 226 (67,3%) do sexo feminino. Com relação à faixa etária dos pacientes, a média de idade foi de 51 anos e a faixa etária entre 60-74 anos foi a que apresentou a maior frequência com 90 pacientes (26,8%) (Tabela I).

	Frequência (n)	Percentual (%)
Sexo		
Masculino	110	32,7
Feminino	226	67,3
Faixa etária		
0-14	13	3,9
15-29	45	13,4
30-44	71	21,1
45-59	78	23,2
60-74	90	26,8
75-89	34	10,1
>90	5	1,5

Tabela I. Frequência do sexo e faixa etária dos pacientes aloimunizados.

Em relação ao sistema sanguíneo ABO, foi verificado que 148 pacientes (44%) pertenciam ao grupo sanguíneo O, 122 (36,3%) ao grupo A, 51 (15,2%) ao grupo B, 10 (3%) ao grupo AB e 5 (1,5%) pacientes foram indeterminados para o grupo sanguíneo ABO (Tabela 2). Além disso, para o sistema RhD foram identificados 222 pacientes (66,1%) RhD positivo, 109 (32,4%) RhD negativo e 5 pacientes (1,5%) indeterminados (Tabela II).

	Frequência (n)	Percentual (%)
Tipagem ABO		
O	148	44
A	122	36,3
B	51	15,2
AB	10	3
Indeterminado	5	1,5
Tipagem Rh		
Rh +	222	66,1
Rh -	109	32,4
Indeterminado	5	1,5

Tabela II. Frequências dos sistemas ABO e Rh dos pacientes aloimunizados.

O próximo passo foi avaliar a frequência de anticorpos irregulares que os pacientes produziram. Constatamos que 230 pacientes (68,5%) desenvolveram apenas um anticorpo irregular, 84 (25%) desenvolveram 2 anticorpos irregulares, 15 (4,4%) desenvolveram 3 anticorpos irregulares, 6 (1,8%)desenvolveram 4 anticorpos irregulares e apenas 1 (0,3%) paciente apresentou 6 anticorpos irregulares (Figura 1).

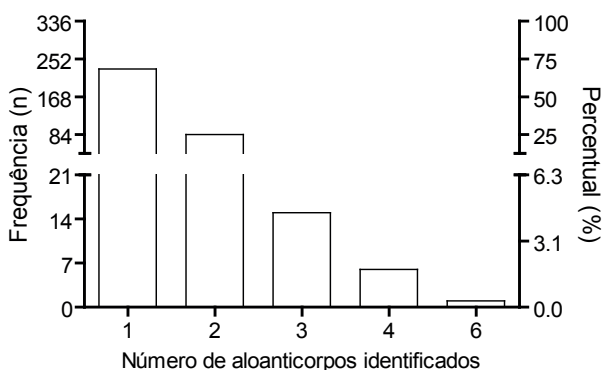



Figura 1. Representação gráfica do número de aloanticorpos identificados por paciente.

Após avaliar a frequência de anticorpos irregulares entre os pacientes, buscamos identificar quais eram os aloanticorpos envolvidos. Percebemos que os sistemas sanguíneos Rh e Kell foram os que apresentaram maior frequência de aloanticorpos totais (Tabela III). Dentro do sistema sanguíneo Rh, os anticorpos com maior frequência foram o anti-D encontrado em 93 pacientes (19,9%), seguido de anti-E em 88 pacientes (18,8%) e anti-C em 43 pacientes (9,2%). Já no sistema sanguíneo Kell, o anticorpo anti-Kell foi o que teve maior frequência sendo encontrado em 55 pacientes (11,8%). Os sistemas

sanguíneos com menor frequência foram Lutheran com o anticorpo anti-Lu[a] encontrado em 2 pacientes (0,4%), o sistema P com o anticorpo anti-P1 encontrado em 4 pacientes (0,8%) e o anticorpo anti-Bg[a] encontrado em 3 dos pacientes (0,7%). Em 59 pacientes (12,6%), não foi possível identificar quais anticorpos que foram produzidos (Tabela III).

Anticorpo identificado	Frequência/paciente (n)	Percentual (%)
Sistema Rh		
Anti-D	93	19,9
Anti-E	88	18,8
Anti-C	43	9,2
Anti-c	13	2,8
Anti-e	1	0,2
Anti-C^w	1	0,2
Anti-G	1	0,2
Anti-f	1	0,2
Anti-hr^s	1	0,2
Sistema Kell		
Anti-Kell	55	11,8
Anti-Kpa	1	0,2
Sistema Duffy		
Anti-Fy^a	11	2,4
Sistema Kidd		
Anti-Jk^a	17	3,6
Anti-Jk^b	7	1,5
Sistema Lutheran		
Anti-Lu^a	2	0,4
Sistema Diego		
Anti-Di^a	9	1,9
Sistema Lewis		
Anti-Le^a	17	3,6
Anti-Le^b	6	1,3
Sistema MNS		
Anti-M	22	4,7
Anti-S	6	1,3
Anti-s	1	0,2
Sistema P		
Anti-P1	4	0,8
Sistema Chido/Rodgers		
Anti-Ch/Rg	6	1,3
Outros		
Anti-Bg^a	3	0,7
Não identificados	59	12,6

Tabela III. Frequência dos anticorpos identificados nos pacientes aloimunizados.

Com relação ao número de transfusões prévias que os pacientes aloimunizados receberam, foi observado que 211 pacientes (62,8%) não haviam recebido transfusões

anteriores na AGETRA-HCU. Enquanto que 8 pacientes (2,4%) receberam 1 transfusão de eritrócitos, 31 (9,2%) receberam 2 transfusões, 20 (5,9%) receberam 3 transfusões, 23 (6,9%) receberam 4 transfusões, 10 (3,0%) receberam 5 transfusões, 9 (2,7%) receberam 6 transfusões e 24 (7,1%) pacientes receberam acima de 7 transfusões sanguíneas (Figura 2).

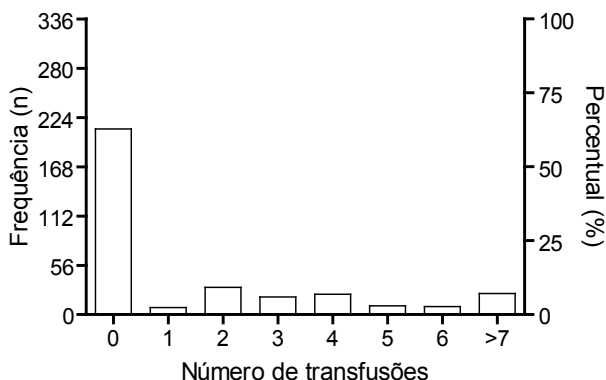



Figura 2. Representação gráfica do número de transfusões dos pacientes aloimunizados.

Várias causas clínicas e patológicas levam a necessidade de transfusão sanguínea. Sabendo disso, buscamos avaliar quais os motivos que levaram esses pacientes a receberem transfusão sanguínea. Entre os 336 pacientes que foram aloimunizados no nosso estudo, 93 pacientes (27,68%) foram da Oncologia, 51(15,18%) da Traumatologia/Ortopedia e 45 (13,39%) da Ginecologia/Obstetrícia. Interessante notar que entre os pacientes aloimunizados da Oncologia os motivos de transfusão sanguínea que tiveram maior frequência foram patologias envolvidas com o sistema hematológico com 27 pacientes (29,03%), sendo que desses, 12 pacientes (44,44%) apresentaram um anticorpo irregular identificado e 11 (40,74%) apresentaram 2 anticorpos irregulares identificados. As patologias no sistema digestório apresentaram 20 pacientes (21,51%), sendo que 14 pacientes (70%) apresentaram um anticorpo irregular. Complicações no sistema reprodutor feminino tiveram 18 pacientes (19,35%), dos quais 13 (72,22%) apresentaram um anticorpo irregular (Tabela IV).

Na Traumatologia/Ortopedia, 25 pacientes (49,02%) receberam transfusão sanguínea pelo motivo de fratura óssea. Sendo que desses 25 pacientes, 16 (64%) apresentaram um anticorpo irregular. Na Ginecologia/Obstetrícia tivemos 24 pacientes (53,33%) que tiveram complicações pós-gestacional, dos quais 22 (91,67%) apresentaram um anticorpo irregular e 21 pacientes (46,67%) com patologia de origem uterina, sendo que 14 (66,67%) apresentaram um anticorpo irregular. Adicionalmente, as áreas clínicas

que tiveram uma frequência baixa de pacientes aloimunizados foram a Vascular com 6 (1,79%), Reumatologia com 4 (1,19%) e a Pneumologia com 2 (0,6%) pacientes (Tabela IV).

Área Clínica	Paciente N(%)	Motivo da Transfusão sanguínea	Paciente		Anticorpos Identificados		
			n	%	N	n	%
Cardiologia	19(5,65)	Pós Operatório de Cirurgia Cardíaca	19	100	1	15	78,95
					2	2	10,53
					3	1	5,26
					4	1	5,26
Ginecologia / Obstetrícia	45(13,39)	Complicação Pós Gestacional	24	53,33	1	22	91,67
					2	2	8,33
		Patologia de origem Uterina	21	46,67	1	14	66,67
					2	6	28,57
					3	1	4,76
Gastroenterologia	29(8,63)	Abdome Agudo	27	93,1	1	18	66,67
					2	7	25,93
					3	2	7,41
		Retossigmoidectomia	2	6,9	1	2	100
Hematologia	18(5,36)	Anemia Falciforme	6	33,33	1	3	50
					2	2	33,33
					4	1	16,67
		Anemia Hemolítica Auto Imune	3	16,67	1	1	33,33
					3	1	33,33
					4	1	33,33
		Anemia Sideroblástica Hereditária	1	5,56	2	1	100
		Aplasia de Medula	3	16,67	1	2	66,67
					2	1	33,33
		Pancitopenia por Deficiência de B12	1	5,56	3	1	100
		Púrpura Trombocitopênica Idiopática	2	11,11	1	1	50
					2	1	50
		Talassemia	2	11,11	1	2	100
Infectologia	34(10,12)	Doença de Chagas	4	11,76	1	4	100
		Hepatite B	1	2,94	1	1	100
		HIV	5	14,71	1	5	100
		Infecção Bacteriana	24	70,59	1	15	62,5
					2	7	29,17
					3	2	8,33

Nefrologia	25(7,44)	Insuficiência Renal Crônica	20	80	1	13	65
					2	3	15
					3	1	5
					4	1	5
		Litíase Renal	5	20	1	4	80
					2	1	20
Neurologia	10(2,98)	Hemorragia Intracraniana	7	70	1	4	57,14
					2	3	42,86
		Síndrome de Arnold-Chiari	1	10	2	1	100
		Traumatismo Crânio encefálico	2	20	1	1	50
					2	1	50
Oncologia	93(27,68)	Sistema Digestório	20	21,51	1	14	70
					2	5	25
					3	1	5
		Sistema Endócrino	1	1,08	1	1	100
		Sistema Excretor	8	8,6	1	6	75
					2	1	12,5
					3	1	12,5
		Sistema Hematológico	27	29,03	1	12	44,44
					2	11	40,74
					3	1	3,7
					4	2	7,41
					6	1	3,7
		Sistema Linfático	10	10,75	1	5	50
					2	4	40
					3	1	10
		Sistema Nervoso	2	2,15	1	1	50
					2	1	50
		Sistema Ósseo	2	2,15	1	2	100
		Sistema Reprodutor Feminino	18	19,35	1	13	72,22
					2	5	27,78
		Sistema Reprodutor Masculino	2	2,15	1	2	100
		Sistema Respiratório	3	3,23	1	2	66,67
					2	1	33,33
Pneumologia	2(0,6)	Derrame Pleural	1	50	2	1	50
		Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1	50	1	1	50
Reumatologia	4(1,19)	Lúpus	4	100	1	2	50
					2	2	50

Traumatologia / Ortopedia	51(15,18)	Ferimento de Arma de Fogo	5	9,8	1	5	100
		Fratura Óssea	25	49,02	1	16	64
					2	8	32
					3	1	4
		Lesão e/ou Malformação	9	17,65	1	7	77,78
					2	1	11,11
					3	1	11,11
		Politrauma	12	23,53	1	8	66,67
					2	4	33,33
Vascular	6(1,79)	Patologias do Sistema Circulatório	6	100	1	4	66,67
					2	2	33,33

n = frequência; % = percentual; N = número de anticorpos identificados

Tabela IV. Frequência da área clínica e o motivo da transfusão sanguínea dos pacientes aloimunizados.

4 | DISCUSSÃO

Os aloanticorpos são produzidos quando ocorre sensibilização imunológica do receptor de hemocomponentes contra a exposição de antígenos eritrocitários. Esses anticorpos, conhecidos como irregulares estão relacionados com reações transfusionais que podem ser fatais. O risco de aloimunização depende da exposição aos antígenos, da imunidade, do número de transfusões e da doença de base. Pacientes em determinadas condições clínicas, que fazem tratamento com hemocomponentes, é fundamental transfundir bolsas de concentrado de hemácias com a fenotipagem mais compatível possível. Esse procedimento deve ser realizado pelos Hemocentros e Agências Transfusionais a fim de evitar a aloimunização e garantir a sobrevida do paciente (SANTOS 2007).

Em nosso estudo o sexo feminino foi responsável por 67,3% dos pacientes aloimunizados, mostrando uma proporção de 2,1:1 em relação ao sexo masculino. Outros estudos também mostram uma frequência de aloimunização maior em mulheres (WINTERS, 2001; SCHONEWILLE, 2006). Martins e colaboradores (2008) observaram uma frequência de 72,83% em mulheres aloimunizadas que foram atendidas pelo Hemocentro Regional de Uberaba/MG durante o período 1997 a 2005 (MARTINS, 2008). Outro estudo feito no Hemocentro Regional de Araguaina-TO (HEMARA-TO) entre o período 2009 a 2015 mostrou que 66,7% dos pacientes aloimunizados eram do sexo feminino (MARTINS, 2017). Essa alta frequência de aloimunização encontrado nas mulheres pode ser explicado, entre outros fatores, pela gestação, que constitui um importante risco de sensibilização, pois podem apresentar resposta imune secundária devido à reação imunoeritrocitária materno-fetal anterior que contribui para aumentar o índice de sensibilização (WINTERS, 2001).

O tratamento à base de hemocomponentes é comum em pessoas com mais idade, pois esse grupo é mais suscetível às doenças que necessitam de terapia transfusional. Como resultado, esses pacientes ficam mais expostos à sensibilização eritrocitária em relação aos mais jovens (ALVES, 2012). Oliveira (2015) avaliou uma média de 56,11 anos de idade entre os pacientes aloimunizados que utilizaram o serviço de Transfusão de Sangue na cidade de Salvador durante o período de 2009 a 2013 (OLIVEIRA, 2015). Martins e colaboradores (2008) observaram que 68,35% dos pacientes aloimunizados que foram atendidos pelo Hemocentro Regional de Uberaba/MG tinham acima de 30 anos de idade na data da identificação do anticorpo (MARTINS 2008). Em outro estudo, a idade dos pacientes que foram aloimunizados atendidos no HEMARA-TO entre o período 2009 a 2015 foi de 45,73 anos de idade (MARTINS, 2017). A média de idade dos pacientes aloimunizados em nosso estudo foi de 51 anos de idade, dados similares a vários outros estudos (SCHONEWILLE, 2000; SCHONEWILLE, 2006).

A frequência dos grupos sanguíneos do sistema ABO segue um padrão similar de distribuição na população brasileira. Verificamos que a frequência de pacientes do grupo O foi maior, seguido pelos grupos A, B e AB, respectivamente. Silva (2010) analisando o prontuário de 1.276 doadoras de sangue no Serviço de Hemoterapia de Primavera do Leste/MT no período de 2005 a 2010 mostrou que 47,1% das mulheres eram do grupo sanguíneo O, 36,9% do grupo A, 12,3% do grupo B e 3,6% do grupo AB (SILVA 2011). Ferreira (2015) também mostrou em seu estudo que entre o período de 2012 a 2014 a porcentagem dos grupos sanguíneos dos pacientes de uma clínica particular de banco de sangue no Distrito Federal foi de 48,9% do grupo O, 38,6% do grupo A, 8,1% do grupo B e 4,3% do grupo AB (FERREIRA, 2015). Em relação ao grupo sanguíneo RhD, o grupo RhD positivo teve uma maior porcentagem entre os pacientes (66,1%). Dado similar foi encontrado no estudo de Silva (2011), onde a porcentagem de pacientes RhD positivos foi de 85,97% (SILVA, 2011).

A frequência de aloimunização encontrada no estudo (5,19%) mostrou compatível com os dados da literatura. Vários estudos apresentam taxas de aloimunização que variam de 2,6 até 47% (ROSSE, 1990; MOREIRA JÚNIOR, 1996; NATUKUNDA, 2010). No Brasil, são referidas taxas de aloimunização entre 0,75 a 20,8% (MOREIRA JÚNIOR, 1996; MURAO, 2005; MARTINS, 2008; PESSONI, 2018; VALLE NETO 2018). Em nosso estudo 106 (47%) pacientes desenvolveram múltiplos anticorpos. Estudos relatam a presença de múltiplos anticorpos eritrocitário em pacientes politransfudidos, com risco aumentado em até quatro vezes de múltiplos anticorpos em comparação ao risco geral de formação de anticorpos (VICHINSKY, 1990; REDMAN, 1996).

No nosso estudo 19,9% dos pacientes desenvolveram anticorpo anti-D, 18,8% anti-E, 9,2% anti-C e 11,8% anti-Kell. No estudo feito por Martins e colaboradores (2008) foram encontrados 24,28% dos pacientes com anti-D, 18,50% com anti-E e 1,87% com anti-Kell (MARTINS, 2008). Além disso, Alves e colaboradores (2012) avaliaram 143 pacientes aloimunizados atendidos no Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro e viram que 53,76%

desenvolveram aloanticorpo contra o sistema Rh e 13,87% contra Kell (ALVES, 2012). A alta ocorrência de anticorpos contra antígenos dos sistemas Rh e Kell está de acordo com outros trabalhos, pois, ambos os sistemas tem antígenos altamente imunogênicos, sendo capaz de causarem reações hemolíticas transfusionais tardias e graves (SANTOS, 2007; MARTINS, 2008; NATUKUNDA, 2010).

A sensibilização por antígenos eritrocitários com produção de anticorpos é dependente de algumas características do paciente, por exemplo, exposição ao antígeno, imunidade, doença e número de transfusão (CASTILHO, 2008; GIRELLO 2012). Aloimunização eritrocitária esta associada com o número de unidades de sangue recebida (ZALPURI, 2014), sendo importante causa de autoimunidade podendo ocorrer nas transfusões sanguíneas em 75% dos pacientes (AHRENS, 2007). Helman e colaboradores mostraram que o risco de aloimunização para pacientes que receberam mais de 30 transfusões foi maior do que pacientes que receberam até cinco transfusões (HELMAN, 2011). No entanto, diversos pacientes tornam-se aloimunizados durante exposições primárias aos antígenos. Martins (2017) relata que 14,1% dos pacientes atendidos no HEMARA-TO foram sensibilizados após a primeira transfusão e 23,7% após a segunda/terceira transfusão (MARTINS, 2017). Isso sugere que outros fatores devam contribuir para a sensibilização do paciente transfundido, tais como predisposição individual, que poderia manifestar nas primeiras exposições ao antígeno eritrocitário. Em nosso estudo, 62,8% dos pacientes aloimunizados constavam em seus prontuários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia que não haviam recebido transfusões sanguíneas anteriores. O alto índice de aloimunização pode estar relacionado à transfusão sanguínea que o paciente recebeu fora do Hospital de Clínicas de Uberlândia, no qual nós não tivemos acesso. Outra possibilidade pode ser gestações anteriores, pois entre os 211 pacientes aloimunizados que não receberam transfusão, havia 151 (71,56%) mulheres, sendo 60 (28,43%) classificadas como Rh negativo. Mulheres possuem um alto risco de aloimunização eritrocitária, como alguns estudos mostram uma correlação positiva entre o número de gestações anteriores e a taxa de aloimunização, devido à grande exposição alogênica (VERDUIN, 2012; XU, 2014).

Vários estudos tem avaliado a frequência de aloimunização em pacientes com diferentes doenças crônicas, tais como doenças oncológicas e hematológicas, pois eles são expostos à terapia transfusional de forma recorrente. Adicionalmente, taxa de aloimunização eritrocitária pode diferir entre determinadas regiões ou países, devido a diferenças entre o padrão fenotípico eritrocitário da população de doadores e dos receptores (VICHINSKY, 1990; MOREIRA, 1996). No período de 2007 a 2010, o Instituto Paraense de Hemoterapia Hematologia verificou que 33,3% dos pacientes aloimunizados eram portadores de doenças hematológicas e 23,3% de doenças oncológicas (BAPTISTA, 2011). O Departamento de Medicina Transfusional do Tetiary Care Hospital na Índia encontraram uma prevalência de 1,9% em pacientes hematológicos/oncológicos entre o período de 2012 a 2013 (ZAMAN,

2014). Nossos resultados concordam com os estudos, pois as maiores frequências foram encontradas nos pacientes da área clínica da hematologia/oncologia (33,04%). Embora a imunossupressão causada por doenças onco-hematológicas ou pelo seu tratamento quimio-radioterápico afete a produção de anticorpos (SCHONEWILLE, 2009), a frequência de aloimunização entre os pacientes da oncologia foi alta referente aos pacientes onco-hematológicas (29,09%) em nosso estudo.

Pacientes com hemoglobinopatias normalmente possuem taxas mais elevadas de aloimunização quando comparados a pacientes transfundidos devido a condições clínicas agudas (CAMPBELL-LEE, 2007). Entretanto, alguns estudos demonstram que a taxa de aloimunização eritrocitária de pacientes com doença falciforme no Brasil está entre 11 a 34%, o que não é muito elevada (HELMAN, 2011; PINTO, 2011; MARTINS, 2017; MELO, 2018) como aquela descrita por estudos norte-americanos e europeus, provavelmente devido ao maior grau de miscigenação e compatibilidade entre a expressão antigênica de doadores e de pacientes com hemoglobinopatia (VICHINSKY, 1990; MOREIRA, 1996; FABRON, 2004). No total de 336 pacientes aloimunizados no presente estudo, seis pacientes (1,8%) eram portadores da doença falciforme. Essa baixa porcentagem pode ser atribuída a imunofenotipagem eritrocitária desses pacientes quando são diagnosticados, pois necessitam com frequência de transfusão sanguínea compatíveis com seu fenótipo.

Interessante foi à alta frequência de pacientes aloimunizados atendidos na Traumatologia/Ortopedia, correspondendo a 15,18%. Essa frequência pode ser explicada pelas características de urgência em que essas transfusões geralmente são indicadas, pois nesse caso não é feita a fenotipagem eritrocitária pré-transfusional.

5 | CONCLUSÃO

Em conclusão, é relevante propor a ampliação da fenotipagem e compatibilização para os antígenos dos sistemas Rh e Kell, sempre que possível, para os pacientes que serão submetidos a transfusões crônicas, pois foram os antígenos que mais causaram a aloimunização dos pacientes em nossa pesquisa. A implantação de tal rotina contribuirá para aumentar a segurança transfusional e, consequentemente, reduzir os índices de aloimunização eritrocitária e reações transfusionais.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AHRENS, N.; PRUSS, A.; KÄHNE, A.; KIESEWETTER, H.; SALAMA, A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. **Transfusion**. V. 47, p: 813-6, 2007.

ALVES, V. M.; MARTINS, P. R. J.; SOARES, S.; ARAUJO, G.; SCHMIDT, L. C.; COSTA, S. S. M.; LANGHI, D. M.; MORAES-SOUZA, H. Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 34, p: 206-11, 2012.

BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. M. M. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. V. 34, p: 311-9, 2009.

BAPTISTA, M. W.; NARDIN, J. M.; STINGHEN, S. T. Aloimunização eritrocitária em pacientes de um hospital infantil atendido pelo Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia, de 2007 a 2010. **Cadernos da Escola de Saúde**. V. 6, p: 131-42, 2011.

BELEM, L. F.; NOGUEIRA, R. G.; LEITE, T. R.; COSTA, L. C.; ALVES, L. F. P.; CARNEIRO, I. S. Descrição de reações transfusionais imediatas na Fundação Assistencial da Paraíba, Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**. V. 34, n. 4, p: 810-817, 2010.

BLUMBERG, N. Beyond ABO and D antigen matching: how far and for whom. **Transfusion**. V. 30, p: 482-4, 1990.

CALDERONE, Z. T.; LUBAN, N. L.; VUKMANOVIC, S. Genetics of transfusion recipient alloimmunization: can clues from susceptibility to autoimmunity pave the way? **Transfusion Medicine Hemotherapy**. V. 41, p: 436-445, 2014.

CAMPBELL-LEE, S. A. The future of red cell alloimmunization. **Transfusion**. V. 47, p: 1959-60, 2007.

CASTILHO, L. O futuro da aloimunização eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 30, p: 259-65, 2008.

CRUZ, R. O.; MOTA, M. A.; CONTI, F. M, PEREIRA, R. A. A.; KUTNER, J. M.; ARAVECHIA, M. G.; CASTILHO, L. Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos. **Revista Einstein**. V. 9, p: 173-8, 2011.

FABRON JR, A.; BALEOTTI JR, W.; MELLO, A. B.; CHIBA, A. K.; KUWANO, S.; FIGUEIREDO, M. S.; BORDIN, J. O. Application of noninvasive phagocytic cellular assays using autologous monocytes to assess red cell alloantibodies in sickle cell patients. **Transfusion and Apheresis Science**. V. 31, n. 1, p: 29-35, 2004.

FERREIRA, B. M.; JUNIOR, M. R. P. Determinação da frequência de anticorpos irregulares pós-transfusionais. **Universitas Ciências da Saúde**. V. 13, p: 79-86, 2015.

FLUIT, C. R.; KUNST, V. A.; DRENTHE-SCHONK, A. M. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. **Transfusion**. V. 30, p: 532-5, 1990.

GIRELLO, A. L.; KUHN, T. I. B. B. Pesquisa e identificação de anticorpos irregulares. **Fundamentos de Imuno-Hematologia Eritrocitária**. V. 4, p: 103-7, 2012.

HELMAN, R.; CANÇADO, R. D.; OLIVATTO, C. Incidence of alloimunization in sickle cell disease: experience of a center in São Paulo. **Revista Einstein**. V. 9, p: 160-4, 2011.

LUDWING, L.; ZILY, A. Reações transfusionais ligadas ao sistema ABO. **Revista Latino Americana de Enfermagem**. V. 18, jul/ago, 2010.

MARTINS, P. R. J.; ALVES, V. M.; PEREIRA, G. A.; MORAES-SOUZA, H. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 30, p: 272-6, 2008.

MARTINS, J. T. N.; OLIVEIRA, K. R.; HONDA, K. R. Frequência de anticorpos irregulares em pacientes transfundidos no Hemocentro Regional de Araguaina-TO (HEMARA-TO), 2009 a 2015. **Journal of Orofacial Investigation**. V. 4, p: 41-8, 2017.

MATTOS, L. C. Duffy: um sistema de grupos sanguíneos com considerável complexidade. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 27, p: 79-80, 2005.

MELO, W. E. S.; FRAGA, A. F. C.; TORRES, M. C. M. R.; PIRES, E. S. F.; ESTEVES, F. A. M. Aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme atendidas no Hemocentro de Caruaru, Pernambuco, Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia**. V. 9, n. 1, p:122-9, 2018.

MITRA, R.; MISHRA, N.; RATH, G. P. Blood groups systems. **Indian Journal of Anaesthesia**. V. 58, p: 524-8, 2014.

MOREIRA, G. J.; BORDIN, J. O.; KURODA, A.; KERBAUY, J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. **American Journal Hematology**. V. 52, p: 197-200, 1996.

MURAO, M.; VIANA, M. B. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**. V. 38, p: 675-82, 2005.

NATUKUNDA, B.; SCHONEWILLE, H.; NDUGWA, C.; BRAND, A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. **Transfusion**. V. 50, p: 20-5, 2010.

NATUKUNDA, B.; SCHONEWILLE, H.; VAN DE WATERING, L.; BRAND, A. Prevalence and specificities of red blood cell alloantibodies in transfused Ugandans with different diseases. **Vox Sanguinis**. V. 98, p: 167-71, 2010.

OLIVEIRA, R. C.; BRAGA, J. R. M. Frequência de anticorpos irregulares em serviço de transfusão de sangue em Salvador-BA no período de 2009 a 2013. **Revista Eletrônica Atualiza Saúde**. V. 2, p: 51-7, 2015.

PESSONI, L. L.; FERREIRA, M. A.; SILVA, J. C. R.; ALCÂNTARA, K. C. Red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: transfusion reactions and low alloantibody identification rate. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. V. 40, p: 326-31, 2018.

PINTO, P. C. A.; BRAGA, J. A. P.; SANTOS, A. M. N. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. **Revista da Associação Médica Brasileira**. V. 57, n. 6, p: 668-73, 2011.

REDMAN, M.; REGAN, F.; CONTRERAS, M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. **Vox Sanguinis**. V. 71, p: 216-20, 1996.

RODRIGUES, R.; GERONIMO, D. S.; JUNIOR, S. E. M.; PERON, M. L. D. F. Aplicabilidade da fenotipagem eritrocitária em doadores voluntários e pacientes politransfundidos. **Revista Saúde e Pesquisa**. V. 6, p: 387-97, 2013.

ROSSE, W. F.; GALLAGHER, D.; KINNEY, T. R.; CASTRO, O.; DOSIK, H.; MOOHR, J.; WANG, W.; LEVY, P. S. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Blood**. V. 76, p: 1431-37, 1990.

SANTOS, F. W. R.; MAGALHAES, S. M. M.; MOTA, R. M. S.; PITOMBEIRA, M. H. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 29, p: 369-72, 2007.

SANTOS, F. W. R.; MAGALHÃES, S. M. M.; MOTA, R. M. S.; PITOMBEIRA, M. H. Post-transfusion red cell alloimmunisation in patients with acute disorders and medical emergencies. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 29, p: 369-72, 2007.

SCHONEWILLE, H.; HAAK, H. L.; VAN ZIJL, A. M. RBC antibody persistence. **Transfusion**. V. 40, p: 1127-31, 2000.

SCHONEWILLE, H.; VAN DE WATERING, L. M.; LOOMANS, D. S.; BRAND, A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. **Transfusion**. V. 46, p: 250-6, 2006.

SCHONEWILLE, H.; DE VRIES, R. R.; BRAND, A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hemato oncology patients. **Transfusion**. V. 49, p: 453-7, 2009.

SILVA, R. A.; SOUZA, A. V. V.; MENDES, S. O.; MEDEIROS, M. O. Variabilidade dos sistemas de grupos sanguíneos ABO e Rh em mulheres doadoras de sangue em Primavera do Leste – MT. **Revista Biodiversidade**. V. 10, p: 101-9, 2011.

SOUZA NETO, A. L.; BARBOSA, M. H. Incidentes transfusionais imediatos: revisão integrativa de literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**. V. 25, p: 146-50, 2012.

STORRY, J. R.; CLAUSEN, F. B.; CASTILHO, L. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. **Vox Sanguinis**. V. 114, p: 95-102, 2019.

SWERDLOW, P. S. Red cell exchange in sickle cell disease. **Hematology. American Society of Hematology. Education Program**. p: 48-53, 2006.

THAKRAL, B.; SALUJA, K.; SHARMA, R. R.; MARWAHA, N. Red cell alloimmunization in a transfused patient population: a study from a tertiary care hospital in north India. **Hematology**. V. 13, p: 313-8, 2008.

VALLE NETO, O. G.; ALVES, V. M.; PEREIRA, G. A.; MORAES-SOUZA, H.; MARTINS, P. R. J. Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais. **Hematology, Transfusuin and Cell Therapy**. V. 40, p: 107-11, 2018.

VERDUIN, E. P.; BRAND, A.; SCHONEWILLE, H. Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review. **Transfusion Medicine Reviews**. V. 26, p: 342-53, 2012.

VICHINSKY, E. P.; EARLES, A.; JOHNSON, R. A.; HOAG, M. S.; WILLIAMS, A, LUBIN, B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. **The New England Journal of Medicine**. V. 322, p: 1617-21, 1990.

WANG, L. Y.; LIANG, D. C.; LIU, H. C.; CHANG, F. C.; WANG, C. L.; CHAN, Y. L.; LIN, M. Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia inTaiwan. **Transfusion Medicine**. V. 16, p: 200-3, 2006.

WINTERS, J. L.; PINEDA, A. A.; GORDEN, L. D.; BRYANT, S. C.; MELTON L. J.; VAMVAKAS, E. C.; MOORE, S. B. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. **Transfusion**. V. 41, p: 1413-20, 2001.

XU, P. U.; YAN, L. I.; HUA, Y. U. Prevalence, specificity and risk of red blood cell alloantibodies among hospitalised Hubei Han Chinese patients. **Blood Transfusion**. V. 12, p: 56-60, 2014.

ZALPURI, S.; MIDDELBURG, R. A.; SCHONEWILLE, H.; VOOGHT, K. M. K.; CESSIE, S.; VAN DER BOM, J. G.; ZWAGINGA, J. J. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. **Transfusion**. V. 54, p: 278-84, 2014.

ZAMAN, S.; CHAURASIA, R.; CHATTERJEE, K.; THAPLIYAL, R. M. Prevalence and Specificity of RBC Alloantibodies in Indian Patients Attending a Tertiary Care Hospital. **Advances in Hematology**. 2014: 749218, 2014.

CAPÍTULO 4

ANÁLISE DA VARIAÇÃO HEMODINÂMICA EM RAQUIANESTESIA COM BUPIVACAÍNA ISOBÁRICA E HIPERBÁRICA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 05/01/2021

Filipe Diógenes Forte Melo
Centro Universitário de Patos
Curso de Medicina
Patos, PB, Brasil
http://lattes.cnpq.br/2670905549071412

Jânio Cipriano Rolim
Centro Universitário de Patos
Disciplina de Cirurgia
Patos, PB, Brasil
http://lattes.cnpq.br/5887598818627558

Augusto Marcio de Mello e Silva Soares
Centro Universitário de Pato
Disciplina de Anestesiologia
Patos, PB, Brasil

RESUMO: Objetivos: identificar qual baricidade da Bupivacaína, isobárica ou hiperbárica, que estaria relacionada a menores alterações hemodinâmicas em pacientes ASA II e III submetidos a raquianetesia. Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e transversal, do qual participaram 40 pacientes, de ambos os gêneros, classificados na escala de risco anestésico em ASA II e III, submetidos a cirurgias em que se foi utilizado como única técnica anestésica a raquianestesia, durante o período de fevereiro a abril de 2018, no Hospital Regional Deputado Janduhy Carneiro, na cidade de Patos-PB. Todos os pacientes avaliados em arranjo horizontal, já que posições de Trendelenburg poderiam vir a afetar os índices de início e grau do bloqueio regional. A escolha do tipo de Bupivacaína a ser empregada a cada paciente foi feita de maneira aleatória. Resultados: Não houve diferença significativa quanto ao surgimento de hipotensão e bradicardia durante os procedimentos realizados. O surgimento de cefaleia foi mais associado a idade dos pacientes, surgindo entre 20-39 anos. O bloqueio sensitivo com bupivacaína isobárica mostrou-se mais longo e de início mais rápido quando comparado a forma Hiperbárica. Conclusão: A utilização da bupivacaína em suas baricidades isobárica e hiperbárica produzem resultados semelhantes quanto a estabilidade hemodinâmica durante procedimentos cirúrgicos, contudo, há diferença quanto ao tempo de duração do início do bloqueio doloroso.

PALAVRAS - CHAVE: Bupivacaína, Espaço subaracnóideo, Anestésicos, Hemodinâmica.

ANALYSIS OF HEMODYNAMIC VARIATION IN SPINAL ANESTHESIA WITH ISOBARIC AND HYPERBARIC BUPIVACAINE

ABSTRACT: Objectives: To identify which barium of bupivacaine, isobaric or hyperbaric, that would be related to lower hemodynamic changes in ASA II and III patients. Methods: This was a prospective, observational and cross-sectional study in which 40 patients of both genders were classified as anesthetic risk in ASA II and III submitted to surgeries in which the only anesthetic technique was used spinal anesthesia, during the period from February to April 2018, at the Regional Hospital Deputy

Janduhy Carneiro, in the city of Patos-PB. All patients evaluated in a horizontal arrangement, since Trendelenburg positions could affect the onset and degree of regional blockade. The choice of the type of Bupivacaine to be used for each patient was made in a random manner. Results: when comparing the differences in hemodynamic stability between the two baricities, there is no significant difference regarding the occurrence of hypotension and bradycardia during the procedures performed. The onset of headache was more associated with the age of the patients, always appearing between 20-39 years. Sensory blockade with isobaric bupivacaine was found to be longer and more rapid onset when compared to the hyperbaric form. Conclusion: The use of bupivacaine in its isobaric and hyperbaric baricities produces similar results regarding hemodynamic stability during surgical procedures; however, there is a difference in the time and duration of the onset of painful block.
KEYWORDS: Bupivacaine, Subarachnoid space, Anesthetics, Hemodynamics.

INTRODUÇÃO

A raquianestesia (RA), também denominada de anestesia espinhal (AE) ou anestesia subaracnóidea (AS) é um dos métodos mais antigos no alívio da dor em procedimentos cirúrgicos e consiste na introdução de anestésico local no canal vertebral por meio de agulhas especiais [1].

Conforme Oliveira et al.[2], o desenvolvimento da raquianestesia vem acontecendo há pouco mais de 100 anos. Da técnica inicial, muito se mudou, com instrumentais diferenciados, fármacos com melhor perfil, refinamento da técnica, assim como indicações e contraindicações mais precisas, sendo grande parte das cirurgias infraumbilicais passíveis de serem realizadas sob raquianestesia, provendo estabilidade clínica e excelente analgesia pós-operatória.

A relação entre a densidade do anestésico local e do LCR, conhecida como baricidade, é um dos determinantes mais importantes da distribuição do anestésico dentro do espaço leptomeníngeo [3]. No entanto, conforme Imbelloni et al.[4], as doses convencionais em raquianestesia podem ser inadequadas para uso rotineiro em pacientes ambulatoriais e os anestesiologistas precisam se familiarizar com as técnicas que apresentem um perfil de recuperação rápida.

Diante disso, o presente estudo propõe avaliar quais seriam as principais alterações dos índices hemodinâmicos dos pacientes submetidos a este tipo de bloqueio anestésico, sendo utilizado como único fármaco a bupivacaína, além de fazer a correlação entre os resultados obtidos e a baricidade do respectivo fármaco, podendo-se, a partir dos dados, identificar qual seria o menos prejudicial à saúde do paciente

Desta maneira, espera-se que o presente trabalho possa vir a esclarecer sobre qual baricidade da bupivacaína seria ideal para menores alterações hemodinâmicas anestésicas, em pacientes que se enquadrem nas respectivas classificações de risco anestésico ASA.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição sob o número 80661517.9.0000.5181, do qual participaram 40 pacientes, de ambos os gêneros, classificados na escala de risco anestésico em ASA II e III, submetidos a cirurgias em que se foi utilizado como única técnica anestésica a raquianestesia, durante o período de fevereiro a abril de 2018, no Hospital Regional Deputado Janduhy Carneiro.

Em um primeiro momento, dentro do bloco cirúrgico, poucos minutos antes dos pacientes serem levados as salas para seus respectivos procedimentos, o pesquisador se apresentou e passou a explicar os objetivos de sua pesquisa a cada doente, de como iria ser realizada e que eles poderiam ou não aceitar participar da pesquisa. Após isso, foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, oficializando o desejo em participar voluntariamente da pesquisa.

Para o instrumento de coleta de dados, foram avaliadas as seguintes variáveis; idade, tipo de bupivacaína empegada, sexo, cefaleia pós punção, pressão arterial basal e durante os primeiros 60 min de cirurgia, frequência cardíaca basal e durante os primeiros 60 minutos de cirurgia, tempo de recuperação da sensibilidade dolorosa, náuseas, vômitos, tempo de início de bloqueio, local da injeção, posição do paciente e comorbidades prévias.

Todos os pacientes avaliados nesta pesquisa foram submetidos a mesas cirúrgicas em posição horizontal, já que posições de Trendelenburg poderiam vir a afetar os índices de início e grau do bloqueio regional. Desta forma, grande parte dos procedimentos cirúrgicos utilizados para a coleta de dados restringiram-se as das especialidades de ortopedia e cirurgia vascular.

Para a avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca, foram avaliados seus valores basais, antes de serem submetidos a raquianestesia e, após isso, seus valores em intervalos de 5 minutos. Todos as anotações foram registradas no instrumento de coleta, objetivando identificar quais seriam as baricidades mais relacionadas a grandes variações de seus valores. Em caso de se alcançar uma hipotensão arterial, classificado no valor tensional inferior a 90/60 mmHg [5], foi-se aplicado o fármaco sulfato de efedrina para correção de complicações.

A avaliação da cefaleia pós raquianestesia foi feita durante o intervalo de 24 a 48 horas de recuperação cirúrgica, período no qual os pacientes começariam a conseguir se levantar da cama e a deambular, favorecendo o surgimento do referido sintoma. A verificação de surgimento de náuseas e vômitos foi feita do momento em que foi realizado a anestesia até o momento de avaliação da cefaleia.

Para analisar o tempo de recuperação da sensibilidade dolorosa, foi-se feito o teste utilizando-se uma agulha simples, com o paciente já de volta a enfermaria. Os resultados foram registrados nos respectivos intervalos; menos de 1 hora, entre 1 e 2 horas, e mais de

2 horas da punção anestésica.

A escolha do tipo de Bupivacaína a ser empregada a cada paciente foi feita de maneira aleatória, utilizando-se uma moeda, jogada para cima, como forma de randomização. Para cada paciente, foi-se utilizado o volume de 5 ml de anestésico, todos no espaço existente entre L3-L4, com os pacientes na posição sentado sobre a mesa cirúrgica.

A análise do tempo de início do bloqueio sensitivo e motor foi feita utilizando-se picadas com o mandril da agulha utilizada em sua raquianestesia, em ambos os membros inferiores, até que o paciente não referisse mais nenhum tipo de sensibilidade a dor e que alcançasse a redução dos movimentos voluntários dos membros inferiores.

Todos os doentes foram investigados quanto a presença de comorbidades prévias, tendo como as principais pesquisadas a Diabetes Mellitus e a Hipertensão Arterial Sistêmica, objetivando-se traçar uma possível relação existente ou não entre mesmas com seus índices hemodinâmicos durante o ato cirúrgico.

Todos os dados foram analisados pelo programa SPSS for Windows versão 21.0.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 40 pacientes, sendo 17 (42,5%) do sexo masculino e 23 (57,5%) do sexo feminino. A média de idade foi de 56,8 anos. A média do tempo de duração dos procedimentos cirúrgicos foi de 34,7 minutos, sendo a contagem iniciada a partir da realização da raquianestesia e concluída ao fim da cirurgia.

As principais comorbidades encontradas estão descritas na tabela 1, fazendo-se sua correlação de frequência conforme a faixa etária dos pacientes. O tempo de recuperação da sensibilidade dolorosa mostrou-se mais curto, de forma predominante, nos pacientes submetidos a bupivacaína hiperbárica, no qual 9 pacientes (45%) do respectivo grupo tiveram recuperação inferior a 1 hora após o término do procedimento, 9 (45%) entre 1 e 2 horas e 2 (10%) após 2 horas do fim da cirurgia. Para o grupo isobárico, 2 pacientes (10%) tiveram recuperação em menos de 1 hora, 5 (25%) entre 1 e duas horas e 13 (65%) em mais de duas horas.

	20-39 anos	40-59	Acima de 60 anos
Comorbidades			
Hipertensão	**12,5%**	**33,3%**	**8,7%**
Diabetes	**0%**	**11,1%**	**30,4%**
Hipertensão e diabetes	**0%**	**0%**	**13%**

Tabela 1. Comorbidades apresentadas pelos pacientes submetidos a bloqueio raquianestésico

Para avaliar se houve alteração da pressão arterial média e da frequência cardíaca média em relação ao tipo de bupivacaína empregada, foi realizado o teste t stuart onde foi possível observar que apenas houve variação na pressão basal entre os grupos hiperbárico e isobárico, com uma média superior para isobárico, no qual, de acordo com o teste realizado, o p-Valor foi de 0,041 , indicando uma diferença significativamente estatística entre os grupos avaliados.

A partir de testes de Kruskal-Wallis de amostras independentes, foi avaliado a relação existente entre a pressão arterial média e a frequência cardíaca média com as idades dos pacientes, no qual foi observado apenas significância com relação a pressão basal, obtendo-se o p-Valor de 0,14 a favor da pressão arterial média basal isobárica.

A presença de cefaleia foi relatada em 100% dos 8 pacientes classificados nas faixas etárias de 20 a 39 anos, em 6 dos 9 pacientes (66,6%) presentes na faixa de 40 a 59 anos e em nenhum dos 23 pacientes com mais de 60 anos (Figura 1). Com relação ao tempo de início do bloqueio doloroso, medido imediatamente após o término do procedimento anestésico, os valores obtidos estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Tempo de início do bloqueio em relação a bupivacaína

	Até 1 minuto	Até 2 minutos	Mais de 2 minutos
Tipo de bupivacaína			
Isobárica	4	8	8
Hiperbárica	3	9	8

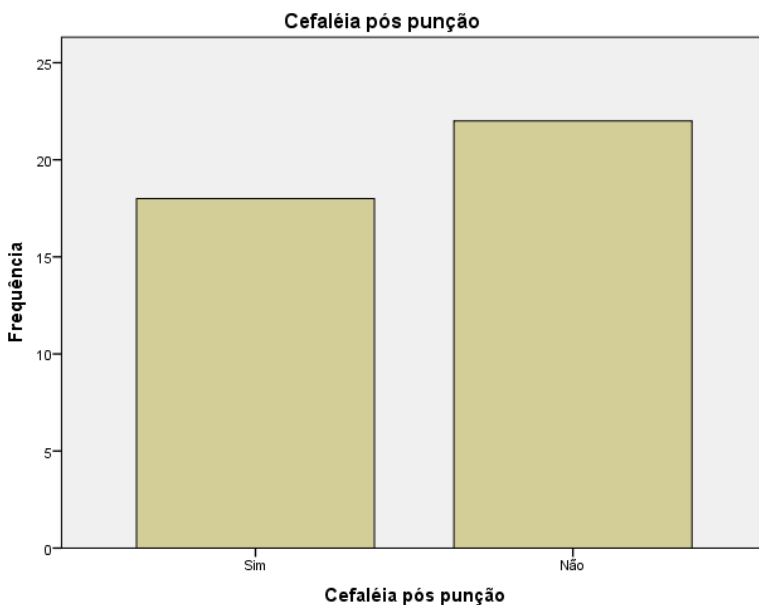



Figura 1. Quantidade de pacientes que tiveram ou não cefaleia.

DISCUSSÃO

Conforme diferentes artigos publicados[6,7], a maior parte visa indagar complicações comparando dois anestésicos diferentes ou um mesmo anestésico o qual não seja a bupivacaína, em diferentes baricidades ou não, sem estabelecer informações mais aprofundadas sobre efeitos clínicos em diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos. Poucos artigos chegam a investigar de forma mais profunda a bupivacaína[8,9], porém, sem realizar comparações sobre a estabilidade clínica entre suas densidades, e sim visando outros dados, como determinar graus de bloqueio sensitivo e motores e a duração das anestesias.

Em decorrência da escassez na literatura sobre fontes as quais comparem, apenas, efeitos entre as baricidades da Bupivacaína, ocorreu uma restrição com relação aos dados informados na pesquisa. Com isso, sugere-se que outros estudos sejam realizados por profissionais interessados no tema, visando esclarecer melhor as características das diferentes densidades de um mesmo fármaco anestésico e suas implicações clínicas.

Os resultados deste estudo mostraram que, em doses equipotentes, soluções de bupivacaína isobárica e hiperbárica produzem resultados semelhantes. Conforme a presente pesquisa, não houve diferença significativa quanto a presença de hipotensão arterial durante os procedimentos cirúrgicos, comparando os grupos isobárico e hiperbárico de bupivacaína, apenas havendo significância estatística quanto aos valores basais. De

forma semelhante, não houve diferença importante com relação aos valores obtidos para as frequências cardíacas. No trabalho realizado por Imbelloni et al.[9], no qual foram utilizados 22 pacientes em estado físico ASA I e II submetidos à cirurgias ortopédicas, cujo anestésico utilizado foi a bupivacaína hipobárica, não foi observado alteração de frequência cardíaca e pressão arterial em nenhum paciente. Ainda segundo este artigo, a Hipotensão arterial durante a raquianestesia ocorre por três mecanismos principais: vasodilatação, diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco. Hipotensão relacionada à raquianestesia é a complicação mais frequente[10].

A Sociedade Internacional de Cefaleia[11] definiu cefaleia após a punção da dura-máter como um quadro de dor encefálica bilateral que surge em até sete dias após a punção lombar e que desaparece até 14 dias após a punção da dura-máter [7]. Desta forma, como todos os casos de cefaleia obtidos nesta pesquisa tiveram um tempo de início mínimo de 36 horas, seu resultado se mostra condizente com o que é observado na literatura. O fator mais associado ao seu surgimento, como foi observado, foi a idade, concomitante com o que já é relatado por Cavicchio A et al.[12], sendo que, quanto mais elevada a idade, menores as incidências da mesma.

A bupivacaína isobárica é um anestésico local de longa duração[9]. Em estudo realizado por Imbelloni et al.[13] utilizando-se 40 pacientes entre 6 e 12 anos, utilizando bupivacaína isobárica a 0,5%, o tempo do início do bloqueio foi menor do que 3 minutos, semelhante ao que foi obtido nesta pesquisa. Fazendo-se uma comparação entre os dois grupos, os que receberam a forma isobárica obtiveram um bloqueio mais rápido e de maior duração do que o grupo o qual recebeu a densidade hiperbárica.

Pode-se concluir com este estudo que, a utilização da bupivacaína em suas baricidades isobárica e hiperbárica produzem resultados semelhantes quanto a estabilidade hemodinâmica durante procedimentos cirúrgicos, mostrando-se ser a principal diferença entre ambos o tempo do início e duração do bloqueio doloroso. Em pacientes com idades inferiores a 60 anos, conforme obtido na pesquisa e na literatura, deve-se dirigir atenção especial quando a presença de cefaleia poucos dias após o bloqueio.

REFERÊNCIAS

Netto IB, da Silva Catharino AM, do Carmo Valente de Crasto M, Pires MLE, Silva MG, Salles LCB, et al. Cefaléia Pós-Raquianestesia: fatores de risco associados e prevenção de sua ocorrência – Atualização. Rev Neurocienc. 2009 Ago;18(3):406 – 410.

de Oliveira TR, e Louzada LAL, Jorge JC. Raquianestesia: prós e contras. Rev Medica Minas. 2015;25(4):28 – 33.

Imbelloni LE, Moreira AD, Gaspar FC, Gouveia MA, Cordeiro JA. Avaliação da Densidade dos anestésicos locais e da combinação com adjuvantes: estudo em laboratório. Rev. Bras. Anestesiol. 2009 04;59:154 – 165.

Imbelloni LE, Vieira EM, Gouveia MA, Netinho JG, Cordeiro JA. Bupivacaína a 0,15% hipobárica para raquianestesia posterior (dorsal) versus bupivacaína a 0,5% hiperbárica para procedimentos cirúrgicos anorretais em regime ambulatorial. Rev. Bras. Anestesiol. 2006 12;56:571 – 582.

Vaz IR, Marques J, Polónia J. Guia de reacções adversas a medicamentos;. Available from: http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/02Hipotensão.pdf

dos Reis e Carvalho AC, Machado JA, Nociti JR. Estudo comparativo entre ropivacaína a 0,5% e bupivacaína a 0,5% ambas hiperbáricas, na raquianestesia. Rev. Bras. Anestesiol. 2002 11;52:659 – 665.

Cantürk M, Klci O, Dil351, en Ornek, Ozdogan L, Pala Y, et al. Ropivacaína para raquianestesia unilateral: hiperbárica ou hipobárica? Revista Brasileira de Anestesiologia. 2012 06;62:304 – 311.

Imbelloni LE, Beato L, Gouveia MA, Cordeiro JA. Baixa dose de bupivacaína isobárica, hiperbárica ou hipobárica para raquianestesia unilateral. Rev. Bras. Anestesiol. 2007 06;57:261 – 270.

Imbelloni LE, Beato L, Gouveia MA. Raquianestesia unilateral com bupivacaína hipobárica. Rev. Bras. Anestesiol. 2002 09;52:542 – 548

Kusku A, Demir G, Cukurova Z, Eren G, Hergunsel O. Monitoramento dos efeitos da raquianestesia sobre a saturac¸ão de oxigênio cerebral em pacientes idosos com o uso de espectroscopia de luz próxima ao infravermelho. Rev. Bras. Anestesiol. 2014 junho;64(4):241 – 246

Evans RW, Armon C, Frohman EM et al. – Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2000;55:909-914.

Cavicchio A, Imbelloni LE – Cefaleia Pós-Punção. em: Imbelloni LF – Tratado de Anestesia Raquidiana. Curitiba, Posigraf, 2001;178-191.

Imbelloni LE, Vieira EM, Beato L, Zapatta C. Raquianestesia com Bupivacaína a 0,5% Isobárica para cirurgia pediátrica ambulatorial em pacientes com idades de 6 a 12 anos: estudo prospectivo. Rev. Bras. Anestesiol. 2002 07;52:402 – 409.

CAPÍTULO 5

SAÚDE MENTAL DAS GESTANTES, PARTURIENTES E PUÉRPERAS NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID -19 NO BRASIL

Data de aceite: 01/05/2021

Ana Clara Teixeira Jardim
Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Ana Luisa Teixeira Jardim
Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Jessika Rosa Gonçalves de Oliveira
Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Maria Paula Cardoso Avelino de Menezes Vidal
Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Milena Couto Franco
Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Aline Raquel Voltan
Docente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde
Campus Aparecida (FAMED-UNIRV)

Benedito Rodrigues da Silva Neto
Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.

RESUMO: A COVID – 19 é uma doença causada pelo novo coronavírus (SARS CoV – 2) e, além de infecções respiratórias, essa realidade trás consequências psicológicas para a população, em especial grupos já sensibilizados como as gestantes, parturientes e puérperas. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é descrever como a atual pandemia repercute na saúde mental dessas brasileiras. Trata-se de uma revisão descritiva da literatura utilizando as seguintes bases de dados: Scielo e Google Acadêmico. Percebe-se que, diante do medo do contágio pelo vírus, da adoção do isolamento social, do distanciamento dos familiares e das medidas restritivas no momento do parto, as gestantes, parturientes e puérperas enfrentam uma quebra de expectativas acerca da experiência da gravidez que culmina em alterações psíquicas importantes. Portanto, essa parcela da população se encontra sensibilizada tanto pelas alterações físicas, hormonais e metabólicas, características das fases em que estão, quanto pelo medo e insegurança de uma nova pandemia e pela incerteza de um futuro seguro.

PALAVRAS - CHAVE: Saúde Mental; COVID - 19; Gestantes; Parturientes; Puérperas.

MENTAL HEALTH OF PREGNANT, PARTURIENT AND PUERPERAL WOMEN IN THE CONTEXT OF THE PANDEMIC OF COVID -19 IN BRAZIL

ABSTRACT: COVID – 19 is a disease caused by the new coronavirus (SARS CoV - 2) and, in addition to respiratory infections, this reality brings psychological consequences to the

population, especially groups already sensitized as pregnant women, parturients and puerperal women. Therefore, the aim of this work is to describe how the current pandemic affects the mental health of these Brazilian women. This is a descriptive review of the literature using the following databases: Scielo and Google Scholar. It is perceived that facing the fear of virus contagion, the adoption of social isolation, the distancing of family members and restrictive measures during delivery, pregnant women, parturients and puerperal women face a drop in expectations about the experience of pregnancy that culminates in important psychic changes. Therefore, this portion of the population is sensitized by physical, hormonal and metabolic changes, characteristic of the phases in which they are, as well as by the fear and insecurity of a new pandemic and by the uncertainty of a secure future.
KEYWORDS: Mental Health; COVID-19; Pregnant Women, Parturients; Puerperal Woman.

INTRODUÇÃO

O surto de COVID-19 iniciou na China em dezembro de 2019 e alastrou pelo mudo. O novo coronavírus (SARS Cov-2) é causador da doença COVID-19, sendo altamente contagioso e sua transmissão pode ser direta (por meio de gotículas de saliva, tosse, espirro) ou indireta (por meio do contato com superfícies e objetos contaminados). A COVID-19 causa infecções respiratórias, com sintomas de tosse, febre, dispnéia e fadiga (SANGOI et al., 2020).

Dentro desse contexto, as grávidas foram incluídas no grupo de risco, assim como as puérperas, idosos e portadores de doenças crônicas, pois tais indivíduos apresentam uma probabilidade de risco mais elevado se forem infectados. Portanto, é imprescindível que as gestantes cumpram o distanciamento social e os protocolos estabelecidos como maneira de diminuir os riscos tanto individuais quanto para a criança. Ademais, é preciso se atentar para além de exames e sintomas fisiológicos, levando em consideração a saúde psicológica do grupo em questão (ALMEIDA et al., 2020).

Durante os semestres gestacionais, a gestante pode ter diferentes sentimentos. No primeiro trimestre, pode acontecer a ambivalência entre estar gestante ou não (alegria, apreensão, irrealidade e até rejeição do bebê). No segundo semestre, há a incorporação da gestação a partir dos movimentos fetais (isso gera uma estabilidade emocional porque a vida se desenvolvendo dentro do corpo começa a ser sentida). No terceiro semestre, corre a prevalência de um comportamento ansioso devido à aproximação do parto. Depois da chegada do bebê, as incertezas da sua saúde e de como será a vida após o nascimento da criança gera questionamentos (SILVA et al., 2020).

Nesse sentido, o diagnóstico de uma gravidez gera variadas emoções que se relacionam com a nova condição clínica e fisiológica que essas mulheres enfrentam. Dessa forma, alterações físicas, hormonais e metabólicas, próprias da gestação, acabam aumentando momentos de tensão e carga psicológica e, no contexto da pandemia da COVID-19, mudanças influenciadas por situações de restrição e pelo temor diante do aumento dos casos impactam diretamente as expectativas construídas pelas futuras mães

(DA SILVA et al., 2021).

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desse trabalho foram necessários conhecimentos prévioS sobre o assunto do tema a ser tratado e a partir de então iniciou-se a pesquisa bibliográfica para a fundamentação teórica. Portanto, o trabalho realizado trata-se de uma revisão bibliográfica, com apoio em literaturas, disponíveis em bibliotecas virtuais e em artigos científicos, que foram encontrados em sites de pesquisas, como: Scielo, Google acadêmico, Scoppus e PubMed. Utilizado como palavras-chave: saúde mental, COVID – 19, gestantes, parturientes, puérperas e saúde. Foram inclusos trabalhos publicados e disponíveis em língua portuguesa, consequentemente foram realizadas as leituras dos artigos, discussões e revisão dos orientadores.

DESENVOLVIMENTO

Os esclarecimentos atuais sobre a relação entre gestação e COVID-19 ainda são limitadas e a ocorrência da transmissão vertical do vírus ainda está sob análise, mesmo que alguns estudos já não tenham identificado a presença do vírus no líquido amniótico nos casos de infecção materna (OSANAN et al., 2020).

Essa falta de estudos certeiros sobre a influência do vírus nas grávidas causa um medo de uma provável contaminação, gerando um certo pânico pela possibilidade de prejudicar a gravidez ou o próprio feto, além da não permissão de acompanhantes antes, durante e após o parto causar desamparo e solidão, além de colocar em risco a questão de um parto mais humanizado (ESTRELA et al., 2020).

Todas essas informações e incertezas que a ciência traz sobre os riscos de infecção na situação da gravidez, torna justificável o medo que permeia essas mulheres, principalmente diante de grande quantidade de “fake news”. Portanto, é necessário que profissionais da saúde, principalmente da enfermagem, repensem as formas de atuação para minimizar os impactos dessa doença para a relação mãe-filho e para que seja possível o cuidado e acolhimento ideal às grávidas (ESTRELA et al., 2020).

Nesse contexto, o isolamento obrigatório significa para as gestantes, já sensibilizadas por suas condições clínicas, um sofrimento maior pela quebra brusca de expectativas, já que muitos dos aspectos que garantem o aproveitamento integral da gestação ou a assistência idealizada durante a concepção são minimizados frente à necessidade de evitar o contágio. Então, essas mulheres são fragilizadas e criam um grande medo e ansiedade por não saberem como proceder numa situação em que precisam manter seus filhos seguros (DA SILVA et al., 2021).

Em relação ao local do parto, nenhum estudo até a presente data demonstrou que a realização do parto em ambiente não hospitalar seja mais segura em decorrência

da pandemia. Além disso, as maternidades e hospitais mantêm normas de segurança e cuidados específicos para redução do risco de transmissão de doenças, como redução de acompanhantes, visitantes e doulas (assistente de parto), com objetivo de diminuir ao máximo o número de pessoas circulando em ambiente hospitalar. Ademais, a monitorização do trabalho de parto através da ausculta intermitente dos batimentos cardíacos fetais, a realização da cardiotocografia, e a observação nas alterações no padrão da frequência cardíaca fetal são indispensáveis em casos de COVID-19 (JUNIOR et al., 2020).

No caso de suspeita ou confirmação da doença, as mulheres que estão no terceiro trimestre que ainda não se recuperaram, é aconselhável, se as condições maternas e fetais permitirem, adiar o parto até que um resultado negativo seja obtido na tentativa de evitar a transmissão para o neonato. Ademais, é indicada a antecipação do parto e a realização de cesárea no caso de gestantes que evoluam com sintomas graves ou críticos. Além disso, não é recomendado o contato pele a pele em pacientes com COVID-19, no caso a mãe e o recém-nascido, pois as secreções maternas como sangue, urina e fezes podem conter RNA da SARS-CoV-2 (JUNIOR et al., 2020).

Entretanto, o cumprimento de protocolos com o distanciamento entre os leitos da mãe e do neonato, por exemplo, pode contribuir para um maior risco de desenvolvimento de depressão pós-parto ou para uma frustração que interfira na amamentação, já que esta demanda a proximidade e o contato entre as duas partes, contato este que gera temor pela segurança de seus filhos (DA SILVA et al., 2021).

Dados apontam que ter renda diminuída, fazer parte do grupo de risco, estar exposto à informações sobre mortos e infectados, não ser trabalhador da saúde, ser jovem, ser mulher e ter diagnóstico prévio de transtorno mental, são fatores que podem provocar prejuízo na saúde mental (DUARTE, 2020).

Nesse cenário de saúde mental, a somatização se refere a sintomas físicos emocionalmente originados de pensamentos e emoções que interferem no psíquico do indivíduo e, nas gestantes, principalmente na situação de pandemia, essa condição se expressa fortemente, podendo gerar cefaleia, desordens gastrointestinais e enfermidades de ordem psicológica, podendo intensificar a depressão pós-parto (ESTRELA et al., 2020).

De acordo com uma pesquisa do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp), durante o período de 01 de junho a 31 de agosto de 2020, 23.4% das 1662 gestantes entrevistadas alega que a pandemia afetou a saúde mental delas, com a presença de ansiedade moderada ou grave, por exemplo (FITZ, 2020).

Percebe-se, então, que as inseguranças advindas do contexto da pandemia da COVID-19 se refletem tanto na gestação, como no parto, na amamentação e no futuro acompanhamento médico, pois as recomendações de isolamento e o temor pessoal tornam essas mães mais protetivas em relação aos seus filhos, tendendo a diminuir consultas para avaliação pediátrica, por exemplo, as quais são extremamente necessárias para o desenvolvimento saudável dessas crianças (DA SILVA et al., 2021).

Nesse sentido, para reduzir os impactos sobre a saúde mental das gestantes, os profissionais, em uma equipe multiprofissional, devem se atentar para sinais e sintomas psicológicos comuns, como ansiedade, ataque de pânico, culpa e insônia, de forma a adotar um olhar sensível e uma escuta qualificada que reconheçam a situação delicada em que a mulher se encontra, a fim de determinar estratégias capazes de amenizar tal desamparo das mães, como: o que a equipe médica pode fazer? Quais profissionais seriam necessários? (ESTRELA et al., 2020).

Para isso, o pré-natal deve ser mantido, já que é um atendimento específico à saúde tanto da mãe quanto do feto e a periodicidade de consultas e exames complementares deve suprir o cuidado adequado das gestantes, sem, contudo, haver excesso de visitas em locais fechados e com aglomeração (OSANAN et al., 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se, então, que a pandemia do novo coronavírus se torna mais um motivo de preocupação entre as gestantes e familiares, que enfrentam o medo, a ansiedade e a incerteza, pois acabam se expondo ao risco de contaminação, à falta de informações seguras e ao excesso de informações falsas e desenvolvem a sensação de perda de controle da gravidez, do parto e das perspectivas em relação ao amanhã (SOUTO et al., 2020 APUD RIBEIRO et al., 2021).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Milene de Oliveira et al. Gestantes e COVID-19: isolamento como fator de impacto físico e psíquico. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 20, n. 2, p. 599-602, 2020.

DA SILVA, Rayanna Alves et al. Gravidez em tempos de COVID-19: como a mudança dos protocolosde biossegurança afetam a mulher no momento do parto e no puerpério: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1356-1367, 2021.

DUARTE, Michael de Quadros et al. COVID-19 e os impactos na saúde mental: uma amostra do Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3401-3411, 2020.

ESTRELA, Fernanda et al. Gestantes no contexto da pandemia da COVID-19: reflexões e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, n. 2, 2020.

FITZ, Fátima F. Assistência fisioterapêutica em obstetrícia em tempos de COVID-19. Centro Universitário São Camilo – **Ciência em Pauta**, ano 1. n.5, 2020.

JUNIOR, Alberto Trapani et al. Protocolo de atendimento no parto, puerpério e abortamento durante a pandemia da COVID-19. **FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, 2020.

OSANAN, Gabriel Costa et al. Coronavirus na gravidez: considerações e recomendações sogimig. **SOGIMIG nós por elas**, 2020.

RIBEIRO, Aclênia Maria Nascimento et al. Repercussões da COVID-19 para as gestantes. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e2710111290-e2710111290, 2021.

SANGOI, Kelly Cristina Meller et al. Estratégias para reorganização da assistência de enfermagem á saúde materna frente à pandemia COVID-19. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, v. 4, n. 2, p. 113-125, 2020.

SILVA, Bruno Pereira et al. Saúde mental materna em tempos de pandemia do COVID-19. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 7, n. 2, p. 945-949, 2020.

CAPÍTULO 6

ANÁLISE SISTEMÁTICA DE DADOS SOBRE COVID-19 EM PORTO VELHO – RO EM 2020

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 01/04/2021

Izaque Benedito Miranda Batista
Graduado em Medicina pela UNIVERSIDADE DE VASSOURAS (2005), Especialização em Medicina do Tráfego e Medicina do Trabalho
http://lattes.cnpq.br/0282119247598125.

Daniel Adner Ferrari
Graduado em Engenharia de Controle e Automação (Mecatrônica) pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC/PR, Pós-graduado em Metodologia e Docência do Ensino Superior pela Faculdade Eficaz Maringá/PR, Porto Velho - RO
http://lattes.cnpq.br/1715289268432156.

RESUMO: É evidente que quando se propõe analisar a relação COVID-19 por Zoneamento, desse modo, o primeiro ponto a ser analisado é o número absoluto populacional de cada Zona, que segundo o censo de 2010 inicia-se com a Zona Leste com o maior número de habitantes, seguida de Zona Sul, Zona Norte e Zona Oeste. Consequentemente, comparando o número de habitantes com o número de atendimentos, é exatamente esta a sequência decrescente de número de atendimentos realizados ao novo corona vírus de acordo com o DATASUS de janeiro de 2020 até março de 2021. Sendo assim, é inequívoco afirmar que, para o período e região abordados, as Zonas com maior população, possuem maior número de casos de COVID-19. No entanto, o artigo a seguir propõe, além de análise numérica direta, uma reflexão sobre os demais atores impactantes à transmissibilidade da doença, sugerindo dados sobre o rendimento média nominal mensal domiciliar per capita, a vulnerabilidade socioambiental em relação às queimadas, a densidade demográfica e até um possível paralelo entre a exposição à Dengue e a exposição ao corona vírus.
PALAVRAS - CHAVE: COVID-19. Zoneamento. DATASUS. Socioambiental.

SISTEMATIC ANALYSIS OF DATA ON COVID-19 IN OLD PORT - RO IN 2020

ABSTRACT: It becomes evident that when it is proposed to analyze the ratio COVID-19 by Zoning, therefore, the first point to be analyzed is the absolute population number of each Zone, which according to the 2010 census starts with the East Zone with the largest number of inhabitants, followed by the South Zone, North Zone and West Zone. Consequently, comparing the number of inhabitants with the number of hospital appointments, it is the exactly decreasing sequence of the number of appointments realized to the new corona virus according to DATASUS from January 2020 to March 2021. Thus, it is unequivocal to state that, for the period and region covered, the Zones with the largest population have the highest number of COVID-19 cases. However, the following article proposes, in addition to the direct numerical analysis, a reflection about the other impacting actors to the transmissibility of the disease, suggesting datas about the nominal average monthly household income per capita, the socio-environmental

vulnerability in relation to “ground-clearing fires”, the demographic density and even a possible parallel between the exposure to Dengue virus and exposure to the corona virus.
KEYWORDS: COVID-19, Zoning, DATASUS, Socio-Environmental

1 I INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, segundo o Ministério da Saúde do brasil, surgem os primeiros casos diagnosticados da doença causada pelo novo Corona vírus, o nCoV-2019, chegando ao Brasil em fevereiro de 2020. Essa nova variante, indicada como uma transmutação de um vírus conhecido pela humanidade desde a década de 60, caracteriza-se como uma SARs (Síndrome Respiratória Aguda Grave) de alta taxa de transmissibilidade, além da capacidade de mutação que oferta mutações do vírus como as identificadas ao fim de 2020 no Amazonas.

> Os achados apontam ainda que a mutação detectada na variante B.1.1.28 (K417N / E484K / N501Y) é um fenômeno recente, provavelmente ocorrido entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. De acordo com a nota, o surgimento de novas variantes do Sars-CoV-2 que abrigam um número maior de mutações em proteína chamada Spike tem trazido preocupação em todo o mundo, sobretudo, após a recente identificação de duas cepas, uma no Reino Unido e outra na África do Sul. No Brasil, a epidemia de Sars-Cov-2 ocorreu a partir de duas linhagens, denominadas B.1.1.28 e B.1.1.33, que, provavelmente, surgiram no país em fevereiro de 2020. (FIOCRUZ, 2021)

Em resposta a pandemia, governo federal, estados e municípios, elaboraram um plano de contingência sanitária sob orientação da ADI 6341 MC-REF / DF, referendada pelo Supremo Tribunal Federal (STF) no dia 15 de abril de 2020. Em virtude dessa decisão, justifica-se a viabilidade deste estudo dentro do contexto social do município de Porto Velho, respeitando sua inserção geopolítica. (STF, 2020)

Conforme as especificidades diretivas de cada região da cidade, apesar de os documentos oficiais dividirem o município em 51 Setores, este estudo, optou pela divisão em 4 Zonas principais, norteadas pela orientação cardeal e popular, Zona Leste, Zona Oeste, Zona Norte e Zona Sul.

Dessa forma, apoiado principalmente em três documentos oficiais, o DATASUS / RO, o Plano Diretor Participativo da cidade de Porto Velho e o Plano Municipal de Saúde de 2018 / Porto Velho. O Artigo a seguir, procurou estabelecer uma correlação sociopolítica entre os atendimentos realizados ao COVID-19 para moradores da área urbana no município e suas condições de moradia, renda, saneamento e vulnerabilidade mediante condições adversas.

2 I REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Evolução da Covid-19

De fato, pouco se sabe sobre a COVID-19 até a data de hoje, no entanto, indícios indicam que tenha surgido na China em 2019 como uma evolução de outras variantes virais similares.

Nesse contexto, Cavalcante (2020):

> “Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China, vivenciou um surto de pneumonia de causa desconhecida. Em janeiro de 2020, pesquisadores chineses identificaram um novo coronavírus (SARS-CoV-2) como agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave, denominada doença do coronavírus 2019, ou simplesmente COVID-19 (Coronavírus Disease - 2019)." (CAVALCANTE, R. J., ET AL. p. 2, 2020)

Ainda que as causas dessa evolução sejam desconhecidas e sua letalidade seja considerada baixa em relação a doenças como Malária e Dengue, seu potencial de disseminação foi suficientemente grande para atingir em menos de um ano o status de Pandemia.

Nesse sentido Cavalcante, et, al., (2020):

> No Brasil, os primeiros casos foram confirmados no mês de fevereiro, e diversas ações foram implementadas a fim de conter e de mitigar o avanço da doença. Em 3 de fevereiro de 2020, o país declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), antes mesmo da confirmação do primeiro caso. (CAVALCANTE, R. J., ET AL. p. 2, 2020).

Porto Velho, dado sua localização geográfica, relacionada com suas características climáticas, é marcado pelos casos elevados de Malária, não é para menos que é uma das poucas cidades do país que contém um centro especializado em doenças tropicais. Entretanto, com a crescente urbanização e as atitudes governamentais/comunitárias, os casos de Malária registrados foram de 15417 em 2012 para 2870 em 2016 (SIVP Malária/DVS/SEMUSA), esse fato é importante para ressaltar os números de atendimentos à COVID-19 que foram de 216119 durante o período analisado (DATASUS, 2021).

3 I METODOLOGIA

A proposta principal desta temática, utiliza principalmente de uma tabela de dados fornecida pelo Governo de Rondônia através do site da Secretaria de Saúde acessada pelo link https://covid19.sesau.ro.gov.br/ no dia 23 de março de 2021. Das 216119 linhas, anotadas dos dias 01 de janeiro de 2020 até o dia 22 de março de 2021, 138899 casos foram levados em consideração pelos critérios deste estudo. Descartando, portanto, erros de preenchimento e bairros que não fazem parte do mapa do Plano Municipal de Saúde.

Nesse contexto, essa discussão baseia-se na análise quantitativa dos dados e-SUS,

afunilando-os para a capital, Porto Velho, e comparando-os em função de seus bairros. Para essa comparação, fundamenta-se no Plano Diretor Participativo da cidade de Porto Velho, disponível publicamente pelo link https://sempog.portovelho.ro.gov.br/uploads/arquivos/2018/07/27714/1532967613diagnostico-preliminar.pdf. Acesso em: 24 de março de 2021.

Ainda, o Plano Municipal de Saúde de 2018, elaborado pela secretária de saúde do município e disponível através do link https://semusa.portovelho.ro.gov.br/uploads/arquivos/2018/05/23266/1543936466pms-versao-oficial-pdf.pdf. Acesso em: 28 de março de 2021, conta com um relatório com diversas relações em saúde, além de listas com as unidades e mapas correlatos. Nesse plano, é possível encontrar uma figura com a distribuição das unidades básicas de saúde e suas relações com os bairros e as Zonas Leste, Oeste, Sul e Norte. Serão os bairros citados nesse relatório, os analisados pelo estudo.

Figura 1 - Distribuição das Unidades Básicas de Saúde e das Equipes de Saúde da Família

Fonte: Plano Municipal de Saúde de 2018, DAB-SEMUSA 2016

Dessa Forma, o debate proposto por essa pesquisa, procura a intersecção entre os dados sobre o COVID19 da tabela e-SUS com as especificidades de cada bairro ou região do município expostos pelo Plano Diretor e pelo Plano Municipal de Saúde e aliados à localização das Unidades de Saúde relacionado com as 4 principais zonas urbanas principais do município contidos no Plano Municipal de Saúde. Contudo, outras fontes de pesquisa serão utilizadas, algumas citadas, porém, com menor expressão.

4 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Regional De Porto Velho / Rondônia

Localizado ao norte, Rondônia faz fronteira com os estados do Acre, Mato Grosso e Amazônia, além da Bolívia. Possui 52 municípios, distribuídos em uma área de 237.765,347 km² e uma população estimada de 1.796.460 pessoas segundo o IBGE para 2020.

Sua capital, e foco deste estudo, é Porto Velho, com 539.354 habitantes para uma área de 34.090,952 km² também segundo estimativa do IBGE para 2020, sendo a capital brasileira com a maior área territorial e fazendo divisa com o estado do Amazonas, seis municípios do estado de Rondônia, além de uma extensa zona de fronteira com a Bolívia e uma pequena divisa com o estado do Acre.

O Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (2020), destaca que:

> Dos 42.8% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, 40% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 21.7% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio). Quando comparado com os outros municípios do estado, fica na posição 2 de 52, 17 de 52 e 1 de 52, respectivamente. Já quando comparado a outras cidades do Brasil, sua posição é 2531 de 5570, 4509 de 5570 e 1724 de 5570, respectivamente. (IBGE, 2020 DADOS OBTIDOS ANTES DA PANDEMIA)

> A taxa de mortalidade infantil média na cidade é de 13.75 para 1.000 nascidos vivos. As internações devido a diarreias são de 0.6 para cada 1.000 habitantes. Comparado com todos os municípios do estado, fica nas posições 19 de 52 e 40 de 52, respectivamente. Quando comparado a cidades do Brasil todo, essas posições são de 2190 de 5570 e 3103 de 5570, respectivamente." (IBGE 2020, DADOS OBTIDOS ANTES DA PANDEMIA)

Pertencente à mesorregião do Madeira-Guaporé, Porto Velho conta com rios relevantes à pesca e navegação inseridos na Bacia Hidrográfica do Rio Madeira, e prevalece em bioma amazônico, típico de seu clima equatorial. Seu poder fluvial favorece a formação de comunidades ribeirinhas.

> A Lei 1.378/1999 estabeleceu a subdivisão do Município em 12 distritos: Nova Califórnia, Extrema, Vista Alegre do Abunã, Fortaleza do Abunã, Abunã, Mutum-Paraná, Jaci-Paraná, Porto Velho (sede), São Carlos, Nazaré, Calama e Demarcação. A Lei 1.535/2003 autorizou a criação do distrito de União Bandeirantes, contudo não foi identificado decreto de criação e delimitação dele. A lei 2.082/2013 dispõe sobre a criação do distrito de Rio Pardo, remetendo para decreto posterior sua delimitação, que também não foi identificado. Dessa forma, observa-se que há o reconhecimento, na prática da administração, da existência dos 14 distritos, mas a base legal parece incompleta. (PLANO DIRETOR PARTICIPATIVO DE PORTO VELHO, 2018)

Apresentada a divisão declarada pelo Plano Diretor, a análise escolhida será conforme a distribuição cardeal e popular por Zonas, Zona Norte, Zona Sul, Zona Leste e Zona Oeste. Esta nomeação não faz parte do Plano Diretor, mas está inclusa no Plano Municipal de Saúde.

4.2 Relação Zona/Corona Vírus

Com a chegada catalogada da COVID-19 ao Brasil em fevereiro de 2020, o fluxo intenso de pessoas somada a capacidade de virulência do vírus, em pouco tempo, o Estado de Rondônia apresentaria seus primeiros casos, especificamente em Porto Velho. Através da Tabela E-Sus, é possível isolar os casos que atingiram a cidade de Porto Velho e mapeá-los de acordo com os bairros contidos em mapa do Plano Municipal de Saúde, que contém 62 dos 120 Bairros totais. Para melhorar a compreensão, devido ao número elevado de bairros examinados, soma-se os valores relacionados às 4 principais zonas. Sendo:

- Bairros Zona Leste: Embratel, Nova Porto Velho, Flodoaldo Pontes Pinto, Agenor de Carvalho, Lagoa, 3 Marias, Lagoinhas, Tiradentes, Cuniã, Igaporé, Aponiã, Planalto, Teixeirão, Escola de Polícia, Tancredo Neves, Juscelino Kubitschek, Cascoalheiras, Socialista, São Francisco, Jardim Santana, Mariana, Ronaldo Aragão e Cidade Jardim.

- Bairros Zona Norte: Nacional, São Sebastião, Costa e Silva, Nova Esperança, Pedrinhas, Panair, Arigolândia, Olaria, São João Bosco, Liberdade, São Cristóvão, Industrial, Nova Esperança e Alphaville.

- Bairros Zona Oeste: Triângulo, Militar, Areal, Tupi, Roque, Mato Grosso, 5 Bec, baixa União, Calari e Nossa Senhora das Graças.

- Bairros Zona Sul: Floresta, São João Batista, Nova Floresta, 2 de Outubro, Eletronorte, Conceição, Novo Horizonte, Areia Branca, Caladinho, Cidade Lobo, Cidade Nova, Cohab, Castanheira, Aeroclube, Eldorado.

Para o período analisado, a Zona Leste apresentou-se com o maior número de casos com 43% do total, seguido de Zona Sul 30%, Zona Norte com 20% e Zona Oeste com 7% de acordo com critérios de arredondamento padrão. A Zona Rural de Porto Velho, apresentou entrada de 3105 casos de atendimento, representando aproximadamente 2% dos valores totais, e será desconsiderada para este estudo.

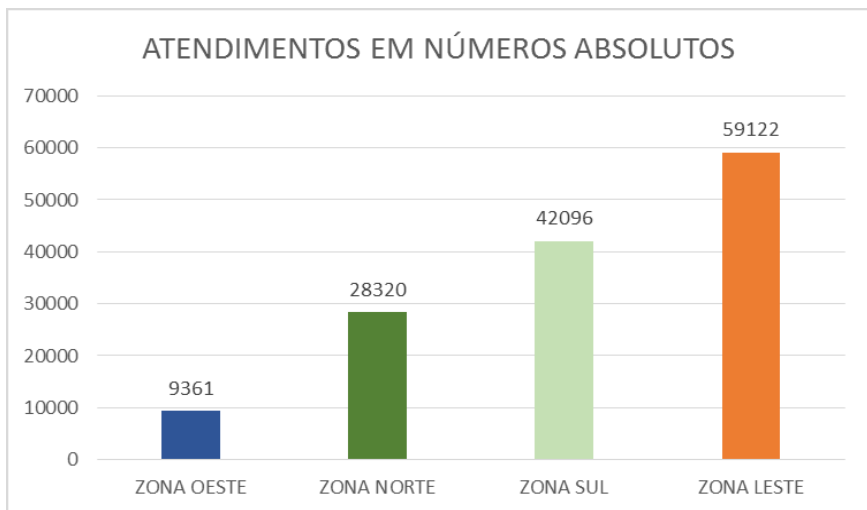



Gráfico 1- Números Absolutos de Atendimento por Zona

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

O Gráfico 1 apresenta uma análise dos valores de atendimentos realizados pelas unidades de saúde em números absolutos. Estes dados são expostos através de colunas de cores diferentes para facilitar a visualização. Sendo então, possível notar a diferença Zona Leste, que apresenta o maior número de atendimentos com 59122 entradas, seguida de Zona Sul com 42096 entradas, Zona Norte com 42096 e Zona Oeste, que apresenta menor número 9361. Percebe-se que a diferença entre a primeira e a terceira já ultrapassa o dobro do valor.

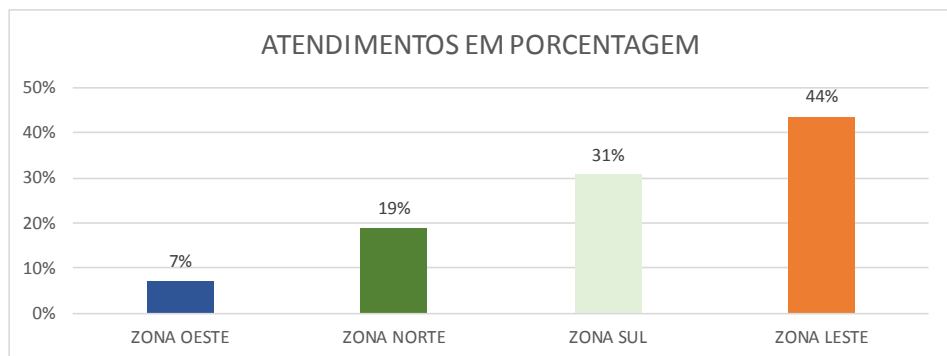



Gráfico 2- Porcentagem de Atendimentos Realizados por Zona

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

No Gráfico 2 é possível fazer análise semelhante ao gráfico 1, mas em Percentual, os valores demonstrados equivalem a relação entre cada Zona e o número total de atendimentos, quando considerados apenas os dados da área urbana.

A Zona Leste conta com sete unidades de saúde da família: U.S.F Agenor de Carvalho, U.S.F. Ernandes Índio, U.S.F. Hamilton Haulino Gondin, U.S.F. Socialista, U.S.F. José Adelino da Silva, U.S.F. Aponiã e U.S.F. Mariana (DAB-SEMUSA,2016). Sendo o Bairro Aponiã quem apresentou mais atendimentos, com 5749 e Cidade Jardim quem menos apresentou, com 102.

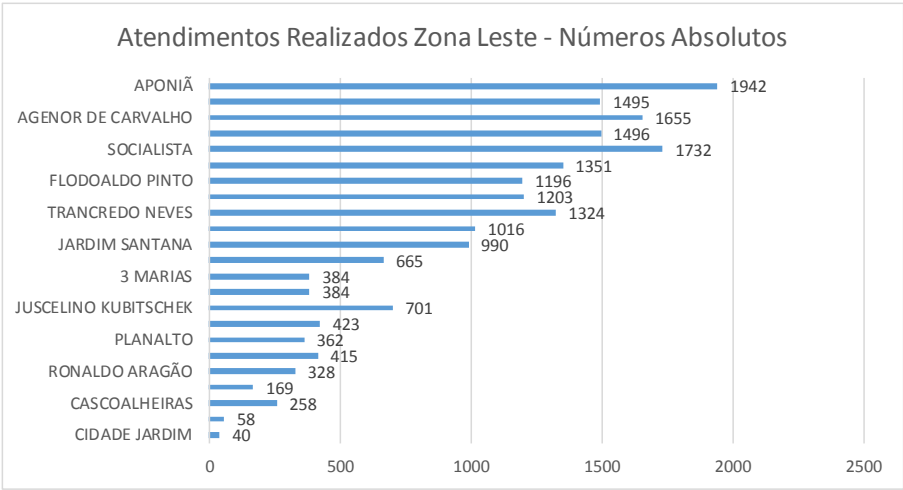



Figura 2 - Atendimentos em número absolutos por bairro da Zona Leste

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

A Zona Sul, conta com quatro unidades de saúde da família: U.S.F. Nova Floresta, U.S.F. Renato Medeiros, U.S.F. Caladinho, U.S.F. Castanheira. Além de um Núcleo Ampliado de Saúde da Família Tipo 3 E uma Unidade Básica de Saúde, Areal da Floresta. (DAB-SEMUSA,2016). Sendo:

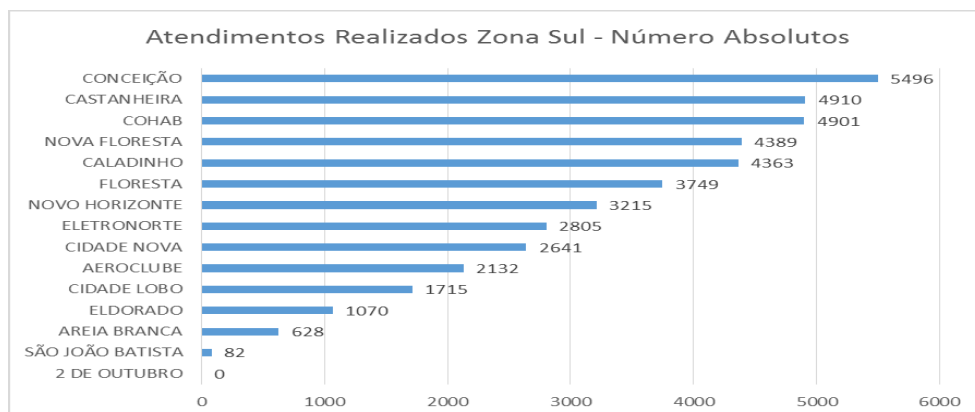



Figura 3 - Atendimentos em número absolutos por bairro da Zona Sul

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

A Zona Norte, conta com três unidades de saúde da família: U.SF. Ronaldo Aragão, U.S.F. Pedacinho de Chão, U.S.F. São Sebastião. Sendo o bairro Nacional com maior número 3501 atendimentos e o Alphaville o menor com 208 atendimentos.

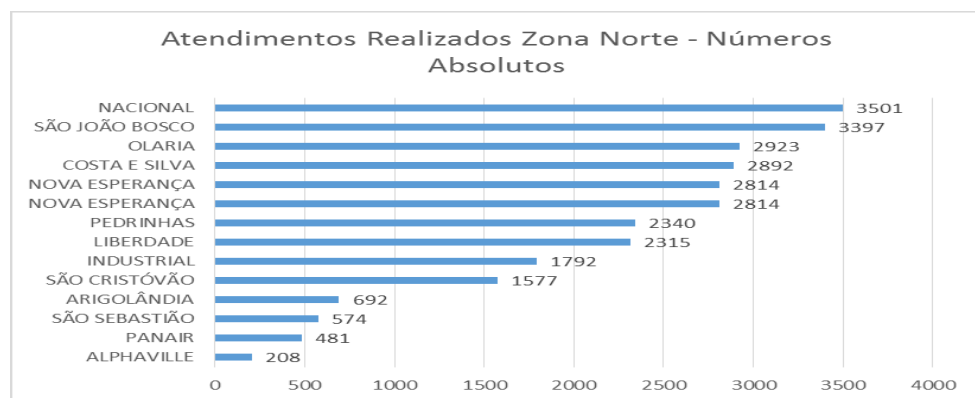



Figura 4- Atendimentos em número absolutos por bairro da Zona Sul

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

A Zona Oeste, conta com as unidades básicas de saúde U.B.S. Osvaldo Piana e U.B.S. Maurício Bustani. Sendo o bairro Areal com maior número 2796 atendimentos e o 5 BEC o menor com 85 atendimentos.

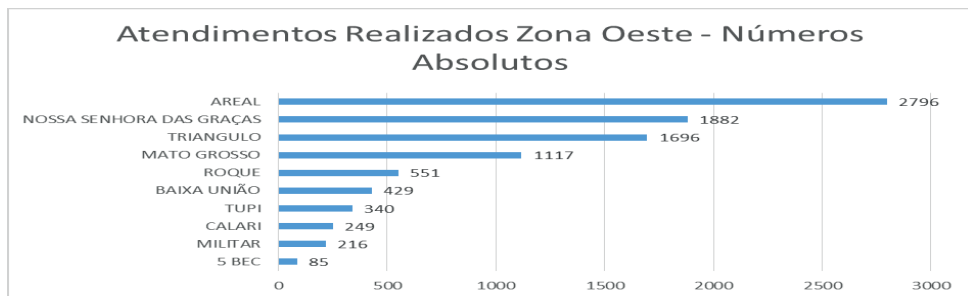



Figura 5 - Atendimentos em número absolutos por bairro da Zona Oeste

Fonte: Dados do DATASUS, (2021)

Almeida, A. S. et. al., (2009) em seu artigo “Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ", traçou um paralelo entre os casos de Dengue e os aspectos socioeconômicos, utilizando para a análise: Saneamento Ambiental, condições de renda e de acesso a bens de consumo, escolaridade, adensamento populacional e domiciliar. Nesse contexto, apesar da COVID-19 e a dengue não serem causadas, nem pelo mesmo vírus, nem pelo mesmo meio transmissor, o plano municipal de saúde, apresenta um mapeamento para os casos de dengue que pode ser relacionado com a COVID-19.

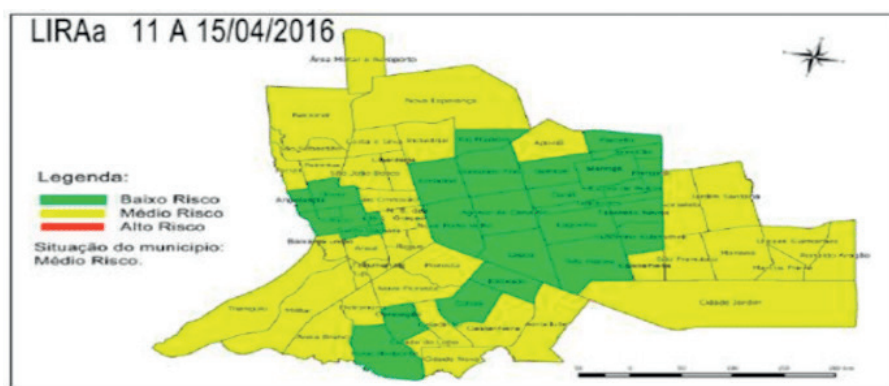



Figura 6 - Mapeamento da Dengue Realizado em Abril de 2016

Fonte: LIRAa/DVS/SEMUSA/PV (2016)

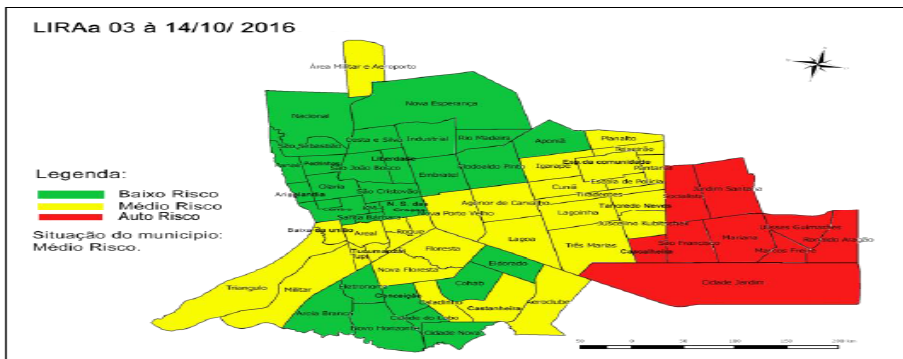



Figura 7 - Mapeamento da Dengue Realizado em Outubro de 2016

Fonte: LIRAa/DVS/SEMUSA/PV (2016)

Uma breve análise destes mapeamentos, mostra uma relação, uma vez que, tanto nos gráfico analisados por esse estudo, quanto para este acima citados, a Zona Leste é quem apresenta maior incidência de casos.

Em contraponto, Goncalves, (2014) Em seu Artigo “Indicador de vulnerabilidade socioambiental na Amazônia Ocidental. O caso do município de Porto Velho, Rondônia, Brasil" de 2014. Classifica as localidades de Porto Velho vulnerabilidade socioambiental em relação às queimadas e aos efeitos a saúde na área urbana do município de Porto Velho, concluindo em um mapeamento bastante conflitante com os números deste estudo.

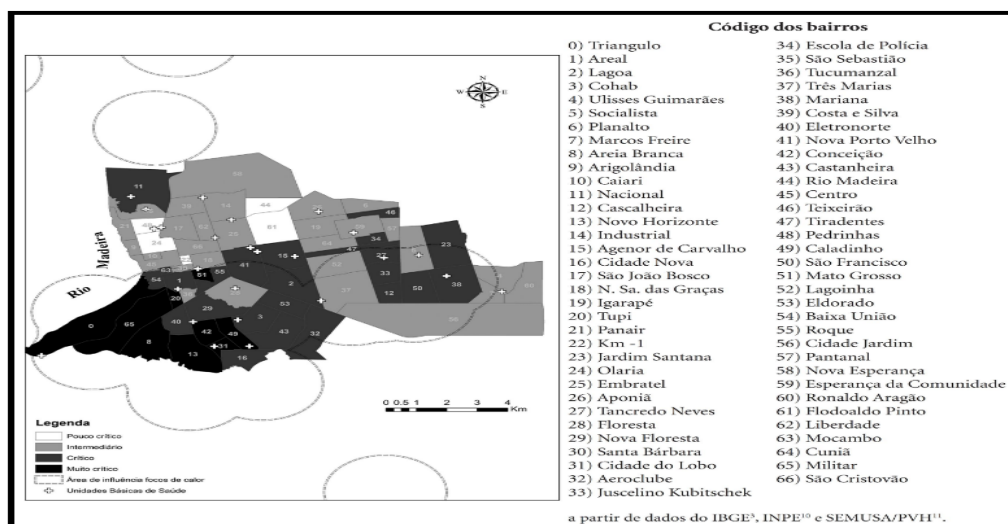



Figura 8 - Vulnerabilidade socioambiental em relação às queimadas

Fonte: Goncalves, Karen dos Santos et al. (2014)

O Plano Diretor Municipal apresenta um mapeamento que calcula a partir da média ponderada do rendimento nominal domiciliar por setores censitários, um zoneamento da renda estimada das residências de Porto Velho. Através deste zoneamento, pode-se correlacionar as áreas mais afetadas pelo covid-19 com as áreas de menor renda, notando-se a uma grande área demarcada como renda inferior a um salário-mínimo na Zona Leste, apresentadora dos maiores valores de atendimentos relacionados à covid-19, e outra grande área demarcada como renda mensal entre 1 e 2 salários-mínimos na Zona Sul, isolada por este estudo como a segunda maior detentora de valores relacionados ao atendimento covid-19.

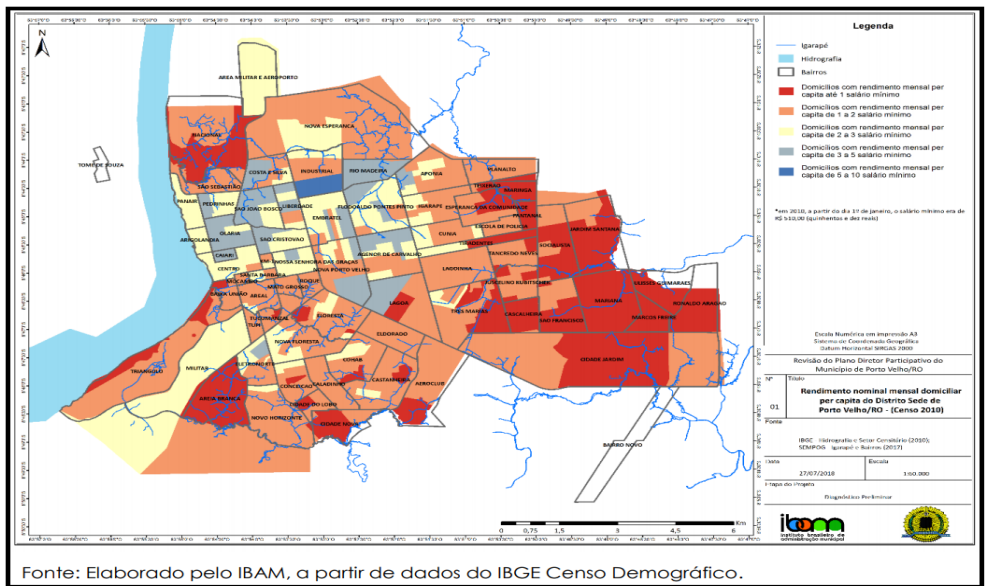



Figura 9 - Rendimento média nominal mensal domiciliar per capita

Fonte: Plano Diretor Participativo de Porto Velho, 2018

Analisando os métodos de transmissão do vírus, faz-se a correlação entra a densidade demográfica por região e os números de acometidos.

Nesse contexto, segundo dados do Ministério da Saúde (2020):

> O vírus pode se propagar de pessoa para pessoa por meio de gotículas do nariz ou da boca que se espalham quando alguém doente tosse ou espirra. A maioria dessas gotículas cai em superfícies e objetos próximos, como mesas ou telefones. As pessoas também podem se contaminar ao respirarem gotículas provenientes da tosse ou espirro de uma pessoa doente. A transmissão ocorre, principalmente, de pessoa para pessoa e seu período de incubação, que é o tempo para que os primeiros sintomas apareçam, pode ser de 2 a 14 dias. (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

No Mapa a seguir, exibido no Plano Diretor, pode-se analisar a densidade demográfica por bairro. Nota-se que na Zona Sul e Zona Leste, mais uma vez os valores aparecem acima dos demais.

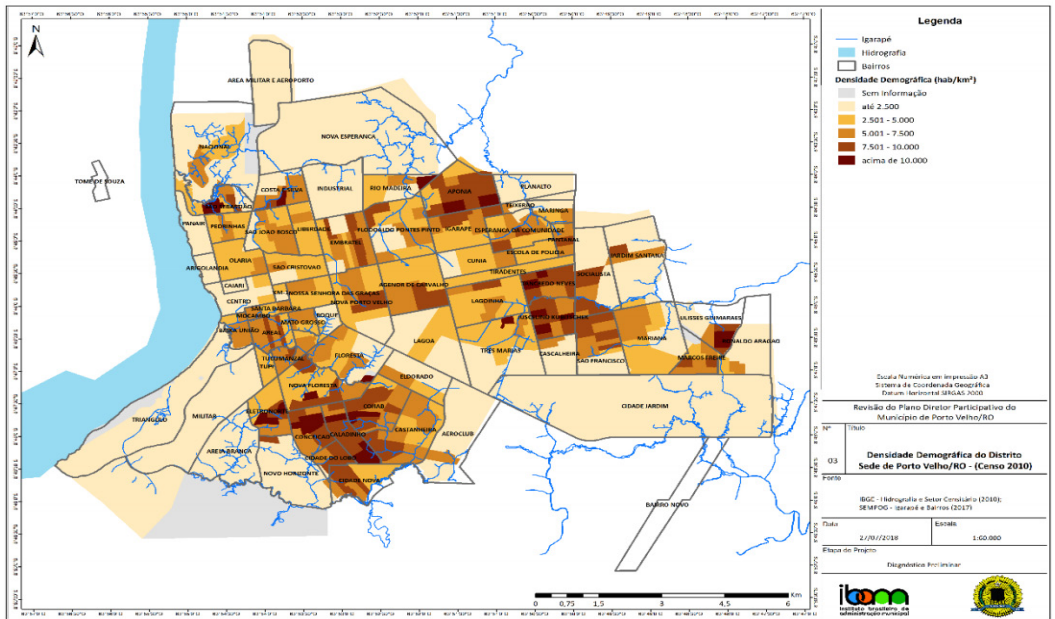



Figura 10- Densidade demográfica urbana de Porto Velho

Fonte: Plano Diretor Participativo do Município de Porto Velho, 2018

CONCLUSÃO

Ao analisar o número de atendimentos COVID-19 sem analisar o número de habitantes por região faz buscar correlações da doença com outros fatores da sociedade. Quando se fala sobre SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), é fácil correlacionar os sintomas trazidos pela proximidade às queimadas com os sintomas da COVID-19, mas os dados apresentados por este estudo são divergentes quando comparados com as Zonas de vulnerabilidade às queimadas. Nota-se proximidades entre a densidade demográfica e os bairros com os maiores valores, isso pode ser relacionado com o meio de transmissão do vírus.

Nota-se também, a analogia entre a renda per capta e o número de atendimento, onde a renda per capta é menor, têm-se mais entradas, ficando em aberto para um estudo sociológico futuro. Outro fator coincidente, é a relação entre a Dengue e a COVID-19, duas doenças divergentes em meios de transmissão e propagação, mas que acometem principalmente, segundo este estudo, as mesmas regiões da cidade.

Dessa forma, é possível concluir que além dos números absolutos, outros fatores socioeconômicos e ambientais são influentes nos casos de COVID-19 sobretudo, às comunidades mais desmonetizadas.

AUTORIZAÇÕES/RECONHECIMENTO

Izaque Benedito Miranda Batista e Daniel Adner Ferrari autoriza e reconhece todas as informações e conteúdos citados na obra submetida.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Andréia Sobral de; MEDRONHO, Roberto de Andrade; VALÊNCIA, Luís Ivan Ortiz. Análise espacial da dengue e o contexto econômico no município do Rio de Janeiro, RJ. **Ver. Saúde Pública, São Paulo, v, 43, nº 4, p. 666-673, Aug. 2009**. Disponivel em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000400013&lng=en&nrm=iso Acesso em: 29.mar.2021.

CAVALCANTE, João Roberto et al. **COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020**. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. v. 29, nº 4, e2020376. Disponível em: https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010 Acesso em: 30.mar.2021

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz, **Fiocruz divulga nota técnica sobre nova variante do sars-cov-2 no amazonas**. Disponível em https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-publica-nota-tecnica-sobre-nova-variante-do-sars-cov-2-no-amazonas Acesso em: 30.mar.2021

GONCALVES, Karen dos Santos et al. Indicador de vulnerabilidade socioambiental na Amazônia ocidental. O caso do município de porto velho, Rondônia, **brasil. Ciênc. Saúde coletiva, rio de janeiro, v. 19, n. 9, p. 3809-3818, sept. 2014**. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000903809&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29.mar.2021.

IBGE - **Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística** - Disponível em https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ro.html Acesso em: 25.mar.2021.

IBGE - **Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística / RO**. Disponível em https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ro/porto-velho/panorama Acesso em: 25.mar.2021

ITB - **Instituto Trata Brasil, Painel de saneamento Brasil, 2017**. Disponível em http://www.tratabrasil.org.br/component/estudos/itb/ranking-do-saneamento-2017#:~:text=Paralelamente%20ao%20Ranking%20do%20Saneamento,nas%20classifica%C3%A7%C3%B5es%20do%20Ranking%202017. Acesso em: 29.mar.2021.

MS - **Mistério Da Saúde / BR, Biblioteca Virtual Em Saúde, Novo Coronavírus (Covid-19):** Informações Básicas, 6 De Março De 2020. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/ultimas-noticias/3135-novo-coronavirus-covid-19-informacoes-basicas Acesso em: 29.mar.2021.

MS - Mistério Da Saúde / BR, **Resposta nacional e internacional de enfrentamento ao novo coronavírus**. Disponível em https://coronavirus.saude.gov.br/linha-do-tempo/ Acesso em: 30.mar.2021.

SEMUSA - Secretária Municipal de Saúde, **Prefeitura Do Município De Porto Velho, Plano Municipal de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública Corona Vírus, abril/2020.** Disponível em: https://semusa.portovelho.ro.gov.br/uploads/arquivos/2020/04/34600/1588007700plano-contigencia-covid19-atualizado-22-abr.pdf Acesso em: 29.mar.2021.

SEMFAZ - Secretaria Municipal de Fazenda, Prefeitura Municipal de Porto Velho, Departamento de Administração Tributária, Divisão de Tributação**. Tabela III – relação de bairros - conjunto por setor.** Disponível em: https://www.semfazonline.com/portal/suporte/documentos/iptu/TABELA_III.pdf Acesso em: 26.mar.2021.

SESAU - Secretaria De Saúde De Rondônia, **Plano Municipal de Saúde de Porto Velho 2018/2021**. Disponível em: https://semusa.portovelho.ro.gov.br/uploads/arquivos/2018/05/23266/1543936466pms-versao-oficial-pdf.pdf Acesso em: 26. mar2021.

SESAU - Secretaria De Saúde De Rondônia**, TABELA E-SUS**, Disponível em https://covid19.sesau.ro.gov.br/ Acessado em 23.mar.2021.

STF - Supremo Tribunal Federal**, Referendo Na Medida Cautelar Na Ação Direta De Inconstitucionalidade 6.341 Distrito Federal**. Disponível em http://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=754372183 Acesso em: 30.mar.2021.

REVISÃO do Plano Diretor Participativo de Porto Velho /Ro, Fase 2 – Análise Temática Integrada, Produto 2 **Diagnóstico Preliminar. Jul.2018**. Disponível em: https://sempog.portovelho.ro.gov.br/uploads/arquivos/2018/07/27714/1532967613diagnostico-preliminar.pdf Acessado 24.mar.2021.

CAPÍTULO 7

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES DE CRIANÇAS COM ASMA - EM RECIFE NO ANO DE 2020

Data de aceite: 01/05/2021

Raquel da Silva Cavalcante
Universidade Federal de Pernambuco UFPE
Vitória de Santo Antão – PE
http://lattes.cnpq.br/1334738014400103

Geraldo Vicente Nunes Neto
Centro universitário Tabosa de Almeida
ASCES-UNITA
Caruaru – PE
http://lattes.cnpq.br/9743672254157666

Talita Gabriele da Silva
Universidade Federal de Pernambuco UFPE
Vitória de Santo Antão – PE
http://lattes.cnpq.br/5249489222571536

Ayanne Karla Ferreira Diniz
Centro universitário Maurício de Nassau
Recife – PE
http://lattes.cnpq.br/9343090553844966

Larissa Farias Botelho
Universidade Federal de Pernambuco UFPE
Vitória de Santo Antão – PE
http://lattes.cnpq.br/9392876462577760

Jaqueline Figueirôa Santos Barbosa de Araújo
Universidade Salgado de Oliveira
Recife – PE
http://lattes.cnpq.br/8868632197756228

Álisson Vinícius dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco UFPE
Vitoria de Santo Antão – PE
http://lattes.cnpq.br/3256834387104949

Edson Dias Barbosa Neto
Universidade de Pernambuco
Recife – PE
http://lattes.cnpq.br/0563204864141952

Marília Cruz Gouveia Câmara Guerra
Universidade Federal de Pernambuco UFPE
Recife – PE
http://lattes.cnpq.br/7384786163560121

RESUMO: As afecções respiratórias correspondem a umas das principais causas de mortalidade infantil, em razão disso, são consideradas um grande problema de saúde pública ao redor do mundo. Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo observacional e descritivo, que tem por objeto a avaliação das Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e sua correlação com o tempo de permanência de internamento de crianças entre a faixa etária de 0 meses até 14 anos por meio de dados secundários do DATASUS. Os resultados provenientes da análise dos dados demonstram que as internações por doenças respiratórias de crianças e adolescentes distribuem-se de forma não homogênea, sendo as crianças até cinco anos mais suscetíveis às internações por asma. Constatou-se também a maior concentração de internações decorrentes da asma de ambos os sexos ocorreram nos meses de abril a julho, sendo o mês de junho que apresentou o maior tempo médio de internações. Os resultados encontrados neste estudo, indicam que a asma manifesta-se como uma relevante causa de hospitalização e que as exacerbações graves

interferem negativamente na qualidade de vida, além de aumentar o risco de morte das crianças.
PALAVRAS - CHAVE: Asma, Saúde da criança, Epidemiologia

ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HOSPITAL HOSPITALIZATIONS FOR CHILDREN WITH ASTHMA - IN RECIFE IN THE YEAR 2020

ABSTRACT: Respiratory disorders correspond to one of the main causes of infant mortality, therefore, they are considered a major public health problem around the world. It is an epidemiological study, of an observational and descriptive type, which aims to evaluate the Hospitalization Authorization (AIH) and its correlation with the length of stay of hospitalization of children between the age range of 0 months to 14 years using secondary data from DATASUS. The results from the data analysis show that hospitalizations for respiratory diseases in children and adolescents are not homogeneously distributed, with children up to five years of age more susceptible to hospitalizations for asthma. There was also a higher concentration of hospitalizations due to Asthma of both sexes occurred from April to July, with the month of June having the longest average hospital stay. The results found in this study indicate that asthma is a relevant cause of hospitalization and that severe exacerbations interfere negatively in the quality of life, in addition to increasing the risk of death for children.
KEYWORDS: Asthma, Child health, Epidemiology.

INTRODUÇÃO

As afecções respiratórias correspondem a umas das principais causas de mortalidade infantil, em razão disso, são consideradas um grande problema de saúde pública ao redor do mundo. Elas podem ser classificadas em agudas e crônicas, normalmente resultam em comprometimento do sistema respiratório, sendo considerado grave quando atinge as vias aéreas inferiores, sendo a asma uma das principais doenças respiratórias crônicas. Tal afecção possui um grande impacto na população infantil, uma das mais afetadas por essas doenças, estima-se que, globalmente 13 milhões de crianças menores de 5 anos morrem em consequência de doenças respiratórias (DANIEL et al, 2017; PRADO et al, 2020)

A asma é uma doença inflamatória alérgica obstrutiva fruto de estímulos broncoconstritores que se manifesta através da inflamação e estreitamento das vias áreas inferiores, onde algumas células como mastócitos, eosinófilos e outros componentes celulares influenciam em tal quadro. Simultaneamente, um quadro de hipersensibilidade também ocorre causando um episódio de falta de ar, bloqueio do fluxo de oxigênio, aperto no peito e tosse. É considerada uma doença multifatorial, a qual não se sabe ao certo a origem, predisposição genética, exposição à alérgenos, infecções, poluição são algumas das principais condições levadas em consideração nesse caso. (PRAHBUDAS, 2013; VIEIRA et al, 2019).

Calcula-se que 235 milhões de pessoas sofram com asma e cerca de 20% dessa

população constitui-se de crianças. A asma é responsável por 30% das internações pediátricas mundialmente, pesquisas recentes demonstram que crianças com asma estão mais propensas a ter um crescimento pulmonar anormal e desenvolver DPOC ao longo da vida. Em países em desenvolvimento, a demora no diagnóstico e no tratamento infelizmente é uma situação comum, o que leva a prejuízos para o paciente que muitas vezes não tem acesso aos medicamentos necessários. No Brasil, essa afecção possui uma taxa de mortalidade de 2,29 para cada 100.000 habitantes. A asma grave é uma das causas do absentismo escolar e da má qualidade de vida. (FIRS, 2017; CIOBANU et al, 2018; VIEIRA et al, 2019).

Portanto, o presente trabalho objetivou-se em analisar a incidência de internações de crianças por asma na cidade Recife no ano de 2020.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo observacional e descritivo, que tem por objeto a avaliação das Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e sua correlação com o tempo de permanência de internamento de crianças entre a faixa etária de 0 meses até 14 anos por meio de dados secundários do DATASUS.

A coleta de dados aconteceu no período de janeiro de 2021, e as informações referentes às internações hospitalares foram obtidas pelo DATASUS, de dados disponíveis em DATASUS, acessando o subsistema Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS). Os dados foram levantados no sistema do DATASUS, por meio do Sistema de Informação de Saúde, em Epidemiologia e Morbidades, no item Morbidade Hospitalar do SUS, em seguida, foi selecionada a opção dados gerais das AIH no estado de Pernambuco, que é a localidade onde o estudo foi realizado, a partir do ano de 2020.

Após a seleção dos dados referentes ao estado, selecionaram-se por meio dos filtros, os períodos dos meses entre janeiro e novembro de 2020. Com o intuito de coletar as informações do ano referido. Em seguida realizou-se os cruzamentos dos filtros com dados pertinentes, para obter informações desse período. Desta forma, foram coletadas todas as internações hospitalares classificadas nas bases da AIH/SUS, conforme Código Internacional de Doença (CID) 10 que descreve as causas das internações. Segundo o Ministério da Saúde a asma, a bronquite e o enfisema pulmonar foram as principais causas de internação hospitalar no SUS por DPOC (BRASIL, 2016).

O estudo foi realizado por meio de bancos de dados secundários de domínio público, acessíveis e fornecido de modo livre e gratuito, DATASUS, nos quais os indivíduos não são identificados, portanto o projeto não necessitou ser submetido ao comitê de Ética e Pesquisa. A organização do banco de dados ocorreu por meio do programa Excel 365, como também para a análise da quantidade de internações, tempo médio de permanência.

RESULTADOS

Os dados foram selecionados no presente estudo foram obtidos por meio de um sistema de dados, o DATASUS. Para obtenção dos resultados e sua análise, foram selecionados tópicos para serem avaliados. Para construção da Tabela 1, foram selecionados os filtros: Municípios, Ano de processamento, Internações, Lista Morb CID-10 (Asma),faixa etária 1 de (0 meses até 14 anos), no período de janeiro a novembro de 2020. Portanto, obteve-se a identificação dos números de internações devido a Asma no ano de 2020.

MESES	MENOR 1 ANO	1 A 4 ANOS	5 A 9 ANOS	10 A 14 ANOS
JANEIRO	6	39	24	10
FEVEREIRO	3	25	19	6
MARÇO	4	25	20	5
ABRIL	5	10	9	6
MAIO	1	17	7	6
JUNHO	4	17	9	5
JULHO	2	6	5	4
AGOSTO	2	18	15	7
SETEMBRO	2	21	23	8
OUTUBRO	4	28	18	6
NOVEMBRO	1	28	13	8
TOTAL	34	234	162	71

Tabela 1 – Distribuição percentual das Autorizações de Internações Hospitalares por Asma no ano de 2020 no município de Recife por idade de 0 meses até 14 anos do sexo feminino, Pernambuco

BRASIL(2021)

A Tabela 2 mostra o tempo médio de permanência de internações hospitalares por Asma, levando em consideração o sexo feminino e masculino. Foram selecionados os filtros: Municípios, Ano de processamento, faixa etária 1 de (0 meses até 14 anos), Lista Morb CID-10 (Asma), no período de janeiro a novembro de 2020.

MESES	MASCULINO	FEMININO
JANEIRO	575,43	764,27
FEVEREIRO	524,78	451,58
MARÇO	563,93	493,72
ABRIL	468,74	1.121,70
MAIO	642,3	1.206,30
JUNHO	539,53	1.665,31
JULHO	386,22	1.286,21
AGOSTO	455,01	503,75
SETEMBRO	478,26	720,33
OUTUBRO	567,57	535,36
NOVEMBRO	518,18	407,17
TOTAL	527,54	743,64

Tabela 2 – Tempo médio de permanência de internação por Asma em Recife - 2020 entre 0 meses até 14 anos do sexo masculino e feminino

BRASIL(2021)

DISCUSSÃO

Os resultados provenientes da análise dos dados da Tabela 1 demonstra que as internações por doenças respiratórias de crianças e adolescentes distribuem-se de forma não homogênea, sendo as crianças até cinco anos mais suscetíveis às internações por asma. Esse fato pode ser explicado pela imaturidade do sistema imunológico que associada ao menor calibre das vias aéreas impõe dificuldades adicionais ao processo de remoção dos elementos estranhos das vias respiratórias (SOUZA et al.,2019; SORIO et al., 2017).

Nas crianças, os primeiros dois anos de vida são cruciais para o desenvolvimento dos sistemas respiratório e imunológico e inúmeros fatores podem contribuir para a exacerbação da asma nesta fase (PITCHON et al., 2020). Inúmeros fatores de riscos estão associados com as crise asmáticas dentres eles estão: raça, etnia, condições socioeconômicas, genética, infecções virais, fumo, poluição do ar, insuficiência de vitamina D, alérgenos e poluentes, obesidade, estresse psicossocial, dentre outros (MURRAY et al., 2017; RIBEIRO et al.,2019).

Na literatura é relatado que a asma, até a faixa dos 10-12 anos, é mais prevalente nos meninos, e eles apresentam cerca de duas vezes mais risco de desenvolver complicações e após a puberdade, passa a ser mais frequente entre as meninas (FERREIRA et al.,2020). No entanto, os dados encontrados na tabela 2 indicam que a maior prevalencia de internações

ocorreram em crianças do sexo feminino. Fato que pode ser explicado por dados coletados no datasus, onde revela que na cidade de Recife no ano de 2019 nasceram mais crianças do sexo feminio do que do masculino.

Constatou-se também a maior concentração de internações decorrentes da asma de ambos os sexos ocorreram nos meses de abril a julho, sendo o mês de junho que apresentou o maior tempo médio de internações. Levando em consideração que a mudança sazonal exerce uma forte influência na exacerbação da asma, e nos meses de chuva ocorre aumento da umidade, juntamente com o maior tempo de permanência das pessoas nos ambientes internos, propiciando uma maior exposição aos alérgenos intradomiciliares. Vale ressaltar que as condições socioeconômicas também desempenham um fator relevante na ocorrência de doenças respiratórias (DIAS et al., 2018; CARDOSO et al.,2017).

As internações hospitalares decorrentes de problemas respiratórios são um desfecho negativo na qualidade de vida dos pacientes e no sistema público de saúde. Diversos estudos abordam o impacto da asma na saúde da criança e a importância do profissional de enfermagem na educação em saúde promovendo ações que controlem a doença e reduzam as hospitalizações (GARWICK et al., 2010; PREZOTTO et al., 2017).

O risco para o desenvolvimento de infecções respiratórias agudas aumenta quanto menor for a idade. As doenças respiratórias representam aproximadamente cerca de 8% das mortes em países desenvolvidos e aproximadamente 5% das mortes em países em desenvolvimento, dados da população geral, levando em consideração que na população infantil esses números aumentam de forma significativa (TEIXEIRA et al., 2019; BARRETO et al.,2014).

Estudos que avaliam a qualidade de vida de crianças e adolescentes asmáticos apontam que o nível de controle da doença é um dos principais fatores que impactam na qualidade de vida (QV), ou seja, quanto menor é o controle da doença, maior é o comprometimento na QV. A verificação da QV por sua vez, contribui na avaliação dos sintomas clínicos, possibilitando a visualização de um quadro mais completo da repercussão da doença e do tratamento no bem-estar de crianças e adolescentes. Vale ressaltar que, o controle inadequado, a gravidade da asma e a presença de comorbidades alérgicas estão associados à piora da qualidade de vida (RONCADA et.,2020; FONTAN et., 2020).

CONCLUSÃO

A relevância da asma ocorre por ser uma das principais doenças crônicas da infância, o que demanda da equipe de saúde atenção especial para seu controle. Os resultados encontrados neste estudo, indicam que a asma manifesta-se como uma relevante causa de hospitalização e que as exacerbações graves interferem negativamente na qualidade de vida, além de aumentar o risco de morte das crianças.

REFERÊNCIAS

1. BARRETO, Maurício Lima; RIBEIRO-SILVA, Rita de Cássia; MALTA, Deborah Carvalho; OLIVEIRA-CAMPOS, Maryane; ANDREAZZI, Marco Antonio; CRUZ, Alvaro Augusto. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: national adolescent school-based health survey (pense 2012). Revista Brasileira de Epidemiologia, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 106-115, 2014. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400050009.

2. DIAS, Cláudia Silva; MINGOTI, Sueli Aparecida; CEOLIN, Ana Paula Romanelli; DIAS, Maria Angélica de Salles; FRICHE, Amélia Augusta de Lima; CAIAFFA, Waleska Teixeira. Influência do clima nas hospitalizações por asma em crianças e adolescentes residentes em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 1979-1990, maio 2020. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020255.0444201

3. FERREIRA, Wellington Fernando da Silva; CHONG-SILVA, Débora Carla; MURATA, Juliana Mayumi Kamimura; ROSÁRIO, Cristine Secco; BRITO, Giovanna Daneluz; GIACOMET, Joao Pedro; ROSARIO-FILHO, Nelson Augusto; CHONG-NETO, Herberto Jose. Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 1-9, 2020. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200023.

4. FONTAN, Fernanda Chedid de Souza; DUWE, Sérgio Wilson; SANTOS, Karoliny dos; SILVA, Jane da. QUALITY OF LIFE EVALUATION AND ASSOCIATED FACTORSIN ASTHMATIC CHILDREN AND ADOLESCENTS ATTENDED IN A SPECIALIZED OUTPATIENT CLINIC. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 38, p. 1-7, 2020. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018172.

5. GARWICK, Ann W.; SEPPELT, Ann; RIESGRAF, Michelle. Addressing Asthma Management Challenges in a Multisite, Urban Head Start Program. **Public Health Nursing**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 329-336, 11 jun. 2010. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1446.2010.00862.x.

6. PREZOTTO, Kelly Holanda; LENTSCK, Maicon Henrique; AIDAR, Tirza; FERTONANI, Hosanna Pattrig; MATHIAS, Thais Aidar de Freitas. Hospitalizações de crianças por condições evitáveis no Estado do Paraná: causas e tendência. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 254-261, maio 2017. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700039.

7. PITCHON, Raquel Reis; ALVIM, Cristina Gonçalves; ANDRADE, Cláudia Ribeiro de; LASMAR, Laura Maria de Lima Belizário Facury; CRUZ, Álvaro Augusto; REIS, Adriana Pitchon dos. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 432-438, jul. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.006.

8. RIBEIRO, Márcia Gabriela Costa; ARAUJO FILHO, Augusto Cezar Antunes de; ROCHA, Silvana Santiago da. Children's hospitalizations by sensitive conditions in primary care in the Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 491-498, jun. 2019. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000200013.

9. RONCADA, Cristian; MEDEIROS, Tássia Machado; STRASSBURGER, Márcio Júnior; STRASSBURGER, Simone Zeni; PITREZ, Paulo Márcio. Comparison between the health-related quality of life of children/adolescents with asthma and that of their caregivers: a systematic review and meta-analysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 2-1, jun. 2020. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20190095.

10. SORIO, Gabriella N.; EDELMUTH, Stephanie V. C. L.; UTIYAMA, Thaís O.; ALMEIDA, Janie M. de. Asthma: profile of infant population at the health center of vitória régia, sorocaba. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 91-99, 4 abr. 2017. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i2p91-101.

11. SOUZA, Raíra Lopes Amaral; NEVES, Eliane Tatsch; RODRIGUES, Daisy Cristina; JANTSCH, Leonardo Bigolin; FARIA, Rivaldo Mauro de; KEGLER, Jaquiele Jaciara. Hospitalizações por doenças crônicas em crianças menores de cinco anos no sistema público de saúde no Brasil e no Rio Grande do Sul/ Hospitalizations caused by chronic diseases among children under the age of five in the public health system in Brazil and in Rio Grande do Sul. **Ciência, Cuidado e Saúde**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 1-7, 1 abr. 2019. Universidade Estadual de Maringa. http://dx.doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v18i2.45611.

CAPÍTULO 8

ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E MANEJO DE PRÉ-ECLÂMPSIA

Data de aceite: 01/05/2021

Fernanda Cyrino de Abreu
http://lattes.cnpq.br/2096001344521450

Lana Auxiliadora Pereira da Cruz
http://lattes.cnpq.br/6910461573492928

Letícia Vieira da Silva
http://lattes.cnpq.br/6278145523126675

Amanda Botelho Franco
http://lattes.cnpq.br/3896957449926388

Alexandra Roberta da Cruz
http://lattes.cnpq.br/7984332813333672

Jéssica Coimbra Matos
http://lattes.cnpq.br/5659773022766036

Isabelle de Almeida Ladeia
http://lattes.cnpq.br/1186715189122127

Aléxia Sousa Guimarães
http://lattes.cnpq.br/6443020298001315

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi descrever a abordagem ao diagnóstico de Pré-Eclâmpsia leve e grave em gestantes, para tal este estudo de sumarização que utilizou materiais de organizações oficiais dos últimos 10 anos em sua composição.A Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) compreende um grupo de doenças comuns do período gestacional e também do puerpério, sendo a maior causa de morte materna (27,7%). Dentre as suas possíveis complicações, tem-se com maior relevância a Eclâmpsia, que consiste na presença de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Anterior ou mais leve a esta temos a Pré-Eclâmpsia, de maior ocorrência (6-8% de todas as gestações) que é caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos e/ou da proteinúria, após a 20ª semana de gestação. Por último, consideramos a Síndrome Hellp a maior das três complicações, com a presença de anemia, elevação de transaminases e plaquetopenia. Observa-se que a descrição da fisiopatologia e tratamento da Pré-Eclâmpsia estão em acordo em diferentes literaturas. A prática padronizada na assistência Pré-Natal e puerperal, através do rastreamento para pressão arterial aumentada e análise de proteínas na urina como sinais de alarme de sua ocorrência, favorecem o diagnóstico precoce e manejo adequado para desfechos que diminuam a morbimortalidade materna.

PALAVRAS - CHAVE: Pré-Eclâmpsia; parto; hipertensão induzida pela gravidez.

CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSIS AND PRE-ECLAMPSY MANAGEMENT

ABSTRACT: The objective of this study was to describe the approach to the diagnosis of mildand severe pre-eclampsia in pregnant women. For this purpose, this summarization study use darticles and entities materials from the last 10 years in its composition. Specific Hypertensive Disease of Pregnancy (DHEG) comprises a group of common diseases of the gestational period and also of the puerperium, being the major cause of maternal death (27.7%). Among its possible

complications, Eclampsia is more relevant, which consists of the presence of generalized tonic-clonicseizures. Previous or light erto this we have Pre-eclampsia, the most common (6-8% of all pregnancies), which is characterized by anincrease in blood pressur elevel sand / or proteinuria, after the 20th week of pregnancy. Finally, we consider Hellp Syndrome the greatest of the three complications, with the presence of anemia, elevated transaminases and thrombocytopenia. It is observed that the description of the pathophysiology and treatment of Pre-Eclampsia are in agreement in different literature. Standardized practice in pré natal and puerperal care, through screening for increased blood pressure and analys is of proteins in the urine as warningsignsof its occurrence, favor earlydiagnosisandadequate management for out comes that reduce maternal morbidity and mortality.
KEYWORDS: Pre-eclampsia; parturition; hypertension pregnancy-induced.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais problemas de saúde pública, se tratando de uma doença crônica, que aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, torna-se prática padronizada na assistência Pré-Natal o rastreamento para pressão arterial aumentada e análise de proteínas na urina como sinais de alarme da ocorrência de Pré-Eclâmpsia (MELO, 2015).

A elevação da pressão arterial na gestação recebe o nome de Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) e compreende um grupo de doenças comuns do período gestacional e também do puerpério, sendo a maior causa de morte materna (27,7%) (REZENDE, BACHA, 2012).

Dentre as suas várias possíveis complicações, tem-se com maior relevância a Eclâmpsia, que consiste na presença de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Anterior ou mais leve a esta temos a Pré-Eclâmpsia, de maior ocorrência (6-8% de todas as gestações) que é caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos e da proteinúria após a 20ª semana de gestação. Por último, consideramos a Síndrome Hellp a maior das três complicações, com a presença de anemia, elevação de transaminases e plaquetopenia (REZENDE, BACHA, 2012).

Assim, o presente estudo visa proporcionar uma revisão de acordo com materiais e protocolos oficiais defendidos pelas sociedades de especialidades e pelo Ministério da Saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de sumarização utilizando literatura oficial das sociedades de especialização brasileiras descrevendo os pontos em comuns entre as mesmas. Foram utilizados os descritores “Doença Hipertensiva Gestacional”, “DHEG”, aceitos no Brasil para definição dos materiais a serem utilizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visão Geral

Pré-Eclâmpsia	PA≥140x90 após 20ªs (pelo menos em duas ocasiões com intervalo mínimo de 6h entre as medições) PA prévia normal Proteinúria ≥300mg/urina de 24h ou 30mg/dL (um ou mais positivos + na fita, em pelo menos duas amostras coletadas com intervalo de no mínimo 6h)
Eclâmpsia	Pré-Eclâmpsia + Crise convulsiva (precedida de cefaleia, escotoma e epigastralgia)
Hipertensão gestacional/ transitória	Eleva PA – volta ao normal 12s pós-parto Não eleva proteinúria Dx retrospectivo
Hipertensão crônica com Pré-Eclâmpsia	HAC preexistente que piora com a gestação Proteinúria antes de 20ªs
Hipertensão crônica de qualquer etiologia	HAS antes de 20ªs – não volta ao normal após 12s
Síndrome Hellp	Complicação do quadro clínico

Tabela 1. Tipos de DHEG

Fonte: (Rezende, Bacha, 2012).

A Pré-Eclâmpsia possui variados graus de hemólise, por tratar-se de um distúrbio placentário. O que deve ser ressaltado é que tal quadro também pode ser desencadeado tardiamente, ou seja, no puerpério (até 28 dias) e que edema não faz parte do diagnóstico, embora possa estar presente (REZENDE, BACHA, 2012).

Embora com o conceito bem definido de Pré-Eclâmpsia, na prática a doença apresenta-se em vários aspectos, podendo ser considerada mesmo nos casos sem proteinúria, desde que tenha sintomas cerebrais persistentes, epigastralagia, náuses, vômitos,plaquetopenia ou enzimas hepáticas alteradas. Além disso, nas situações mais graves de Eclâmpsia e na Síndrome HELLP pode ocorrer de maneira silenciosa (38% e 10-15%, respectivamente), ou seja, sem hipertensão e sem proteinúria (REZENDE, BACHA, 2012).

Raça negra	História familiar de DHEG (mãe ou irmã)	Pré-Eclâmpsia anterior	Hidropsia fetal
Primípara	Gemelar	Hipertensão arterial crônica	SAAF
Extremos de vida reprodutiva (<16a e >35a)	Obesidade (IMC>30)	Diabetes Mellitus	Doença Renal
Longo intervalo interpartal (>10a)	Gestação molar	Trombofilias	Colagenoses

Tabela 2. Fatores de risco para Pré-Eclâmpsia

Fonte: (Rezende, Bacha, 2012).

Embora de etiologia desconhecida, a DHEG possui teorias para tentar explicá-la e a mais aceita, atualmente, é a invasão trofoblástica deficiente com lesão endotelial e espasticidade difusa, associada a hipercoagulabilidade, inflamação, hiperlipidemia e resistência insulínica. Ela ocorre em 5% a 8% das gestações e é a principal causa de morte materna e perinatal nos países em desenvolvimento (MELO, 2015).

A fisiopatologia consiste na base da disfunção endotelial a partir do aumento da resistência vascular com aumento da agregação plaquetária, tendo o sistema de coagulação ativado.Assim,altera-se o tônus vascular gerando hipertensão, aumenta-se a permeabilidade vascular gerando edema e lesões no endotélio glomerular desenvolvem a proteinúria. Então, para tentar compensar a vasocontrição, o organismo materno começa a produzir de forma aumentada substâncias vasodilatadoras que geram coagulopatias e trombocitopenias. De tal maneira, as repercussões sistêmicas são variadas por todo o organismo (REZENDE, BACHA, 2012).

RIM	Proteinúria, Oligúria Necrose cortical e tubular
FÍGADO	Edema, Transaminases elevadas (TGO e TGP) Hematoma subcapsular Síndrome HELLP
CARDIOVASCULAR	Vasoespasmo Aumento da resistência vascular Ativação e degradação de plaquetas
COAGULAÇÃO	Hemólise, Coagulopatia
VISÃO	Escotomas, Amaurose
CÉREBRO	Cefaleia Edema cerebralEclâmpsia (convulsões)

PLACENTA	Infarto Morte fetal Hipóxia fetal Descolamento prematuro de placenta

Tabela 3. Repercussões sistêmicas da DHEG

Fonte: (Rezende, Bacha, 2012).

Ao se deparar com uma paciente com quadro sugestivo de Pré-Eclâmpsia por aferições de pressão maiores que 140x90mmHg, deve-se procurar o valor da proteinúria e, sendo este maior ou igual a 300mg, devemos classificá-la em Pré-eclâmpsia de forma leve ou grave, juntamente a outros critérios que possibilitam a definição (MELO, 2015).

ANORMALIDADE	LEVE	GRAVE
PA	< 160 x 110	≥ 160 x 110
PROTEINÚRIA	< 2g/24h	≥ 2 g/24h
CREATININA	< 1.2 mg/dL	> 1.2 mg/dL
ELEVAÇÃO TGO	Mínima	> 70 U/L
ELEVAÇÃO LDH	Não	> 600 UI
CEFALÉIA PERSISTENTE	Não	Sim
DISTÚRBIOS VISUAIS	Não	Sim
DISTÚRBIOS CEREBRAIS	Não	Sim
DOR ABDOME SUPERIOR	Não	Sim
OLIGÚRIA	Não	< 500 ml/24h
TROMBOCITOPENIA	Não	< 100.000/mm3
HIPERBILIRRUBINEMIA	Não	Pode ocorrer
CIUR	Não	Pode ocorrer
CONVULSÕES	Não	Pode ocorrer

Tabela 4. Formas clínicas de Pré-Eclâmpsia

Legenda: CIUR – Crescimento Intrauterino Restrito
FONTE:(REZENDE, BACHA, 2012).

Dessa maneira, compreende-se que na forma leve não há sintomas de lesão em órgão alvo, enquanto na forma grave basta um sinal de lesão em órgão alvo para ser assim considerada. A solicitação de exame para constar a proteinúria da paciente,tambémajuda no diagnóstico de Pré-Eclâmpsia, salvo em condições de disfunções de órgãos-alvo(MELO, 2015).

A conduta para pacientes com DHEG deve levar em consideração a Idade Gestacional (IG), pois em gestação próxima do termo o risco de não haver acometimento fetal é menor a despeito do quadro materno. Diferentemente, ocorre o contrário em

gestações <34 semanas, nas quais há maior chance de crescimento intrauterino restrito (CIUR), descolamento prematuro de placenta (DPP), asfixia fetal, redução do líquido amniótico (oligodramnio), prematuridade (PMT) e neomortos (REZENDE, BACHA, 2012).

Ressalta-se que, em 2013 o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) retirou dos critérios de gravidade relacionados à pré-eclâmpsia os níveis de proteinúria (>5g/24h). Isso foi devido a frequente utilização dos níveis de proteinúria como critério para antecipação do parto colocando essa avaliação como controversa. Assim, recomenda-se que os níveis de proteinúria não sejam desvalorizados completamente, mas vistos em consonância com a clínica materna e as provas de vitalidade fetal, pricipalmente quando >10g/24h. Porém, reforça-se que esse parâmetro não seja utilizado como critério único para a antecipação do parto(REZENDE, BACHA, 2012).

Investigação com exames de imagem está indicada sempre que a paciente apresentar: déficit neurológico, coma, convulsões de difícil controle, alterações visuais persistentes, convulsões antes de 20 semanas de idade gestacional sem associação com doença trofoblástica gestacional e ausência de diagnóstico prévio de epilepsia(REZENDE, BACHA, 2012).

Na introdução de biomarcadores no contexto de predição da pré-eclâmpsia, não há evidências de que eles devam ser incorporados de forma rotineira, em vista das limitações na sensibilidade e dos custos de sua incorporação. Podem ser incluídos nessa premissa o Doppler das artérias uterinas, no primeiro e segundo trimestres, e os seguintes marcadores sanguíneos: PAPP-A (*pregnancy-associatedplasmaprotein A*), ADAM-12 (*disintegrinand etalloproteinase-12*), PP-13 (*placental protein-13*), ácido úrico, leptina, homocisteína, sFlt-1 (*solublefms-liketyrosine kinase-1*) e PlGF (*placentalgrowthfactor*), além de marcadores urinários como a albuminúria e a calciúria. Portanto, a exemplo do ACOG e da OMS, a recomendação para a predição da pré-eclâmpsia é que ela seja baseada na história clínica da paciente(REZENDE, BACHA, 2012).

As intervenções que não reduzem o risco de pré-eclâmpsia e, portanto, não há razões para sua aplicação na prática clínica são o repouso, arestrição de sal na dieta e o uso de antioxidantes (vitaminas C e E), vitamina D, ômega-3 ou de enoxaparina. As intervenções recomendadas e que podem resultar em reduçãodos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia são: o uso de ácidoacetilsalicílico (AAS) e a suplementação de cálcio (GONÇALO, 2018).

O AAS, esse deve ser recomendadona dose de 100 a 150 mg ao dia para as pacientes identificadascomo de risco, de acordo com as orientações descritas acima sobrea predição da pré-eclâmpsia. O AAS deve ser administrado o maisprecocemente possível e durante a noite. Assim, parece razoáveliniciar em torno de 12 semanas, ainda que não exista nenhumrisco associado, caso seja iniciado antes disso. Embora possa ser mantido até o final da gestação, sua suspensão após a 36ª semanaparece uma conduta racional, pois permite a renovação de plaquetascom plena capacidade funcional para as demandas do parto (GONÇALO, 2018).

Em relação à suplementação de cálcio, uma revisão sistemáticaconcluiu que, de forma geral, ela resulta em redução de 55,0% norisco de pré-eclâmpsia. Esse efeito é ainda maior em mulheres comdieta pobre em cálcio, resultando em redução de 74,0%. Em mulherescom risco elevado para pré-eclâmpsia, essa redução pode chegara 78,0%. Dessa forma, durante a gestação, todas as mulheres devemser orientadas a ter uma dieta rica em cálcio; para aquelas comrisco para pré-eclâmpsia e/ou dieta pobre em cálcio(REZENDE, BACHA, 2012).

O sulfato de magnésio(MgSO4) deve ser incluído nessa questão, pois reconhecidamenteé a melhor alternativa para prevenção e tratamento da eclâmpsia.Essa medicação deve ser disponibilizada em todos os serviços deassistência materno-fetal, mesmo naqueles de atenção primária. Autilização de MgSO4 é preconizada sempre diante dos quadros deiminência de eclâmpsia e ainda de forma liberal em pacientes compré-eclâmpsia com sinais de gravidade, especialmente para aquelascom PA de difícil controle e síndrome HELLP. Além disso, o fármaco em questão serve para neuroproteção fetal (GONÇALO, 2018).

Recomenda-se a utilização de anti-hipertensivos já no puerpérioimediato, principalmente nos casos de maior gravidade, amenos que a PA se encontre < 110 x 70 mmHg. Além dos anti-hipertensivos recomendados na gestação, nesse momentoaqueles relacionados ao sistema renina-angiotensina (IECA, ex: captopril) tambémpodem ser utilizados, pois durante a gestação são contraindicados (REZENDE, BACHA, 2012).

Todas as pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia devem serorientadas quanto aos riscos de desenvolvimento de doençascardiovasculares e renais. Assim, o potencial impacto negativo aolongo da vida da mulher confere a necessidade de melhor acompanhamentomultidisciplinar, com observância do controle da PA, da função renal e dos percentuaislipídico e glicêmico (GONÇALO, 2018).

Pré - eclâmpsia leve

Caso a PA sistólica da paciente seja <160mmHg e/ou a PA diastólica seja <110 consideramos um quadro de Pré-Eclâmpsia leve que tem como consenso de seu tratamento definitivo a interrupção da gestação. A conduta da Pré-Eclâmpsia é alternativa quando existe a possibilidade de amadurecimento do colo e da indução do trabalho de parto em gestações próximas ao termo ou pela conduta expectante de pacientes com idade gestacional longe do termo que por consequência terão uma série de avaliações para verificar condições fetais, associada a instruções a serem seguidas em domicílio ou ambulatorialmente (FERNANDES, 2019).

Realizado procedimento para o nascimento de feto vivo em boas condições e assegurado o bem-estar materno, mesmo que sem diagnóstico específico de Pré-Eclâmpsia em uma paciente com DHEG aparente deve-se aferir a pressão diariamente, relatar sintomas suspeitos, solicitar a coleta de exames laboratoriais (hemograma,

plaqueta, enzimas hepáticas), não utilizar fármacos diuréticos e sedativos, a princípio não usar fármacos anti-hipertensivos e sobre a dieta não é necessário restringir o sal, mas sim reduzi-lo (dieta hipossódica) (REZENDE, BACHA, 2012).

Em gestações longe do termo, deve-se avaliar as condições fetais com ultrassonografia obstétrica com Doppler, mobilograma (paciente em decúbito lateral esquerdo, observar a movimentação fetal que para ser considerada normal deve ocorrer 4-6x em 1 hora), além da cardiotocografia basal/perfil biofísico fetal (relatar a linha de base em bpm da mãe, feto ativo/inativo e reativo/não reativo, com boa/má variabilidade, com/sem acelerações transitórias, presença/ausência de desacelerações). Em situações de má responsividade fetal a conduta indicada é interromper a gestação. Conclui-se que a IG tem relevância para indicação do parto ou, ao realizarmos o cálculo da Artéria umbilical/Artéria cerebral média e obtermos resultado < 1, entende-se um bem estar fetal, mas caso o resultado venha > 1, sofrimento fetal, temos indicação para o parto independente da IG (FERNANDES, 2019).

≥ 40 s	Parto
≥ 37 s	Parto se: Índice de Bishop > 6 Peso fetal < percentil 10 Alteração em testes de vitalidade fetal
> 34 s	Parto se: Rotura de membrana Sangramento vaginal Cefaléia persistente, distúrbios visuais Epigastralgia, náuseas, vômito

Tabela 5. Indicações de parto na Pré-Eclâmpsia leve de acordo com a IG

Fonte: (Ministério da Saúde, 2010).

Pré - eclâmpsia grave

A conduta de Pré-Eclâmpsia Grave deve-se considerar a IG para definir a realização de um parto ou de conduta expectante. Além disso, a internação da paciente é necessária com a aferição de curva pressórica de 4/4h, repouso relativo e dieta hipossódica. Utilizar fármaco hipotensor, preventivo de convulsão e fazer corticoterapia em feto < 34 semanas. (REZENDE, BACHA, 2012).

PARTO PRÉ-TERMO	CONDUTA EXPECTANTE
> 34semanas Quadro clínico materno instável Maturidade pulmonar fetal assegurada Vitalidade fetal comprometida	Controle de PA adequado (PAd<110mmHg) Ausência de lesões de órgão alvo (IR, IC, lesão hepática e alteração encefálica) Vitalidade fetal comprovada

Tabela 6. Conduta na Pré-Eclâmpsia Grave

Fonte: (Ministério da Saúde, 2010).

O parto pré-termo terapêutico é indicado para os casos de gestante com mais de 34 semanas ou quadro instável ou com piora progressiva, mesmo que o feto ainda seja imaturo e com vitalidade comprometida. Já a conduta expectante somente pode ocorrer em gestante com controle adequado dos níveis pressóricos (PA diastólica < 110mm Hg), ausência de lesões de órgão alvo e feto com perfil biofísico, cardiotocografia e dopplerfluxometria em boas condições em todo o período de espera, pois se tiver alguma deteriorização materna ou fetal a gestação deverá ser interrompida. Portanto, existe a controvérsia em realizar-se a interrupção da gestação independente da IG e da tentativa de prolongar a mesma até a maturação pulmonar (FERNANDES, 2019).

Vale ressaltar que a conduta expectante só deve ser adotada em caso de quadro clínico estável, paciente assintomática, sem alterações laboratoriais significativas e feto imaturo, porém em adequadas condições de oxigenação, embora as condições maternas ou fetais possam deteriorar rapidamente. Sendo assim, a paciente expectante deve ser internada em unidade hospitalar, preferencialmente em unidade de tratamento intensivo (UTI), fazendo repouso relativo e recebendo dieta normossódica, hipotensor e prevenção para convulsões, oferecendo os melhores recursos até a maturidade fetal espontânea ou induzida por corticosteróides (betametasona 12mg, 2 doses, intervalo de 24h). Além disso, deixar claro para paciente que a continuação da conduta expectante deve ser reavaliada diariamente, podendo ser alterada para interrupção da gestação, sendo que o número médio de dias para prolongamento da mesma é de 7 dias (variação de 2-35d) (REZENDE, BACHA, 2012).

Para decidir o caminho a ser escolhido há um fluxograma que torna o direcionamento de conduta mais prático e ideal para ser seguido. O mesmo baseia-se em IG e condições materno-fetais, após a padronização de se internar a paciente e realizar avaliações por 24h, com administração de sulfato de magnésio para conter a crise e anti-hipertensivos se a PA for igual a 160x110mmHg(REZENDE, BACHA, 2012).

CONDUTA PRÉ-CLÂMPSIA GRAVE

1. Unidade de cuidados intermediários
2. Avaliação materno-fetal de 24h
3. Sulfato de magnésio
4. Anti-hipertensivos se PA=160x110mmHg

<table>
<tr><td><24-26 semanas</td><td colspan="2">24-26 a 32-34 semanas</td><td colspan="2">>34 semanas</td></tr>
<tr><td>Instável
Complicações
Sofrimento fetal</td><td>Estável
Feto imaturo
Feto reativo</td><td>Instável
Sofrimento fetal
CIUR grave</td><td colspan="2">Colo favorável</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Interrupção da gravidez (ABORTO)</td><td>Corticoide
Vitalidade fetal</td><td rowspan="2">Interrupção via alta (CESÁRIA)</td><td>NÃO</td><td>SIM</td></tr>
<tr><td>Interrupção com 32-34 semanas (ABORTO)
ou
Avaliar indução de TP</td><td>Interrupção via alta (CESÁRIA)</td><td>Indução do TP monitorizada via baixa (NORMAL)</td></tr>
</table>

Tabela 7. Conduta na Pré-Eclâmpsia Grave para interrupção da gestação ou escolha da via de parto.

Fonte: (Ministério Da Saúde, 2010).

Para indicar cesariana, além de considerar a IG, condições fetais, iminência de trabalho de parto (TP), devemos buscar o Índice de Bishop. O índice de Bishop parece ser a melhor forma de avaliar o colo uterino e predizer a probabilidade de a indução resultar em um parto vaginal. Sendo o índice < 5, em mulheres com PE grave e <30 semanas com indicação de interromper a gestação, é preconizado cesariana eletiva. Em mulheres com PE grave e CIUR com colo desfavorável, preconiza-se também a cesariana. A paciente em questão foi admitida com dilatação do colo uterino de 1-2 cm (ARAGÃO, 2011).

O hipotensor de primeira escolha para controle da crise é Hidralazina na dose de 5-10mg, EV a cada 20 minutos, num total de 40mg no máximo (até PA diastólica atingir valor inferior a 100mmHg). Como segunda opção e droga de manutenção temos a Nifedipina 10-20mg, VO, podendo repetir em 30 minutos se necessário para sair da crise, já para manutenção a dose recomendade é de 30-120mg/d.Estas são drogas vasodilatadoras que podem causar rubor facial, cefaléa pulsátil e taquicardia como efeitos adversos. (Também há o labetalol, mas este não é disponível no Brasil). Como alternativa, caso nenhum destes

fármacos revertam o quadro, recomenda-se o Nitroprussiato de Sódio, apesar de riscos sobre o feto de hipotensão grave e toxicidade da droga, tanto é que recomenda-se apenas após a retirada do feto, se possível. O princípio da terapia anti-hipertensiva é manter a PA sistólica entre 140-155 e a PA diastólica entre 90-105mmHg (REZENDE, BACHA, 2012).

Para prevenir uma possível crise convulsiva de Eclâmpsia, usa-se como primeira escolha o Sulfato de Magnésio ($MgSO_4$) com dose de ataque de 4-6g, EV, em 15-20 minutos e dose de manutenção de 1-2g, EV, após avaliação clínica de reflexo patelar presente, freqüência respiratória > 12rpm e diurese >100mL/4h. Esta droga pode atingir níveis tóxicos neurológicos quando em dose >2,5mg/dL e, portanto, deve-se fazer o esquema de manutenção, evitando diminuição do reflexo patelar, sensação de calor e fogachos, sonolência com fala arrastada, paralisia muscular, parada cardíaca. Mas, caso ocorra o indesejado o antídoto para tal é o fármaco Gluconato de Cálcio 1g, EV, associado à assistência respiratória por intubação. Deve-se reavaliar continuamente a gestante que faz uso de sulfato de magnésio e pesquisar interações medicamentosas, principalmente com nifedipina, visto que existe sinergismo na musculatura lisa com risco elevado de parada respiratória (GONÇALO, 2018).

O uso de corticosteróides deve ser para gestações <34 semanas, desde que a paciente esteja em risco aumentado de progressão grave para doença grave ou com risco iminente de parto pré-termo. Assim, deve-se seguir os esquemas de Betametasona 12mg, IM, 24/24h em 2 doses OU Dexametasona, 6mg,IM, 12/12h em 4 doses (REZENDE, BACHA, 2012).

A conduta clínica completa-se com a análise de exames laboratoriais: hemograma, esfregaço sanguíneo (esquizócitos, equinócitos) e contagem de plaquetas; avaliação da função hepática – transaminase glutâmica oxalacética (TGO), desidrogenase lática e bilirrubinas; avaliar sistema de coagulação – tempo de protrombina (TPT), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina; avaliação renal – ácido úrico, creatinina e proteinúria de 24h(REZENDE, BACHA, 2012).

Outro ponto importante é fazer o diagnóstico diferencial com a possibilidade de um quadro de Hipertensão Arterial Crônica (HAC) no lugar da Pré-Eclâmpsia, o que foi feito com a paciente do quadro clínico devido a história colhida sobre negar comorbidades prévias(MELO, 2015).

	HAC	PE
IDADE	>30ª	Extremos de idade
PARIDADE	Multigesta	Primigesta
INÍCIO	Antes da gestação <20s	Após 20s de gestação
HISTÓRIA	+, hipertensão prévia	-
REFLEXO PATELAR	Normoativos	Pode estar hiperativo

PROTEINÚRIA	Ausente ou mínima	Aumentada
ÁCIDO ÚRICO	Normal	Elevado
FUNÇÃO HEPÁTICA	Normal	Pode estar alterado
ECG	Sobrecarga ou hipertrofia VE	Pode estar alterado
FUNDOSCOPIA	Alterações crônicas	Alterações agudas
EDEMA DE RETINA	Ausente	Pode estar presente
ESPASMO ARTERIOLAR	Ausente	Pode estar presente
EXAME HEMATOLÓGICO	Normal	Trombocitopenia
ANEMIA HEMOLÍTICA	Ausente	Pode estar presente
CIVD	Ausente	Pode estar presente

Tabela 8. Diagnóstico diferencial entre HAC e Pré-eclâmpsia

Fonte: (Rezende, Bacha, 2012).

No pós-parto deve-se atentar com a infusão de líquidos, pois se em excesso podem causar complicações como edema pulmonar e a piora da hipertensão. Tudo isso porque no pós parto ocorre mobilização do líquido extracelular, provocando aumento do volume intravascular. Por isso a avaliação deve ser adequada sobre o débito urinário, oximetria de pulso e ausculta pulmonar de maneira frequente. A pré-eclâmpsia demanda um pouco mais de tempo para sercorrigida, tendo uma recuperação total com cerca de 1 ano, diferentemente de uma hipertensão gestacional que consegue um desfecho favorável dentro da primeira semana de tratamento. O objetivo deste é reduzir a pressão arterial para níveis menores que 155x100 mmHg e assim atingido, reavaliar a possibilidade de alta da paciente. Para tanto, usa-se como droga de escolha o Nifedipino VO, 10mg de 6/6h, ou Nifedipino de longa ação, 10mg 2x/d. Sempre atentar para o fato de que algumas pacientes podem reduzir a PA logo após o parto mas tê-la aumentada dentro de três a seis dias. Suspende-se os anti-hipertensivos quando a PA permanece dentro dos valores normais por mais de 48h (GONÇALO, 2015).

Para realizar predição da pré-eclâmpsia utiliza-se dopplervelocimetria de artéria uterina, dosagem de fibronectina e do ácido úrico. Já a prevenção da mesma ocorre de forma sucinta evitando-se a gravidez, uma vez que o uso de substâncias como AAS, cálcio, vitE, vitCainda são controversos para tal(REZENDE, BACHA, 2012).

Como as pacientes que apresentam pré-eclâmpsia possuem maiores riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais, o potencial impacto negativo ao longo da vida da mulher confere a necessidade de melhor acompanhamento multidisciplinar, sendo realizado controle da PA, da função renal e dos percentuais lipídico e glicêmico(PIO, 2019).

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, J.R.B.F.**Ultrassonografia do colo uterino versus índice de Bishop como preditor do parto vaginal**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.33 no.11 Rio de Janeiro Nov. 2011.

FERNANDES, J.A. **Perfil das gestantes de alto risco e a cogestão da decisão sobre a via de parto entre médico e gestante.** Revista Saúde em Debate. Vol.43, no.121. Rio de Janeiro, jun/ago 2019.

GONÇALO, M.P. **Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia: uma atualização sobre o tratamento farmacológico aplicado em Portugal.** J. Cardiovasc. Dev. Dis. Vol.5, no.1, p.3. Março 2018.

MELO, W.F. **A hipertensão gestacional e o risco de pré-eclâmpsia: revisão bibliográfica**. Revista Brasileira de Educação e Saúde. Vol.5, no.3, p.07-11. Pombal – PB, jul/set 2015.

PIO, D.A.M. **Vivências psíquicas de mulheres com pré-eclâmpsia: um estudo qualitativo.** Revista Psicologia e Saúde. Vol.11, no.2. Campo Grande, maio/ago. 2019.

REZENDE, C.A.L. e BACHA, C.A. **Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia/Síndrome Hellp. In:** Manual de ginecologia e obstetrícia SOGIMIG – 5ª edição (1ª reimpressão). Belo Horizonte, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Gestação de Alto Risco.** Serie A. Normas e Manuais Técnicos– 5ª edição. Brasilia, DF, 2010.

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE DO ISTMO AÓRTICO PARA PREDIÇÃO DE DESFECHOS FETAIS ADVERSOS

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 05/02/2021

Mariane Albuquerque Reis
Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/6892259331241049

Ana Carolina Zimmermann Simões
Discente de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/9556027921708423

Gabriel Penha Revoredo de Macedo
Médico Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/7456406560166967

Kyvia Ramos Torres
Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/5523403597129443

Leonardo Jose Vieira de Figueiredo
Discente de medicina da Faculdade Nova Esperança (FACENE)
Mossoró/RN
http://lattes.cnpq.br/5622326696807275

Thiago Menezes da Silva
Médico Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/3042470423860586

Maria Daniela da Silva
Discente de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/0119171849638055

Letícia de Medeiros Jales
Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/3212500398691421

Henrique Gonçalves Bassini
Discente de medicina da Universidade Potiguar (UnP)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/7422094909020211

Ingrid Iana Fernandes Medeiros
Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Januário Cicco (UFRN)
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/4318798598514866

Michelly Nóbrega Monteiro
Médica obstetra com especialização em gestação de alto risco/medicina fetal, doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e professora do Departamento de Tocoginecologia da UFRN.
Natal/RN
http://lattes.cnpq.br/3256556588492860

RESUMO: INTRODUÇÃO: O istmo aórtico é a região da aorta fetal localizada entre a origem da artéria subclávia esquerda e a conexão do ducto arterioso com a aorta descendente. Representa

o encontro da circulação superior e inferior do feto, região de extrema importância para o equilíbrio hemodinâmico feto-placentário. OBJETIVO: estudar a importância da avaliação do índice de pulsatilidade (IP) do istmo aórtico para predição de desfechos fetais adversos. MÉTODOS: Realizada revisão da bibliografia, por meio da estratégia de busca *Fetal Growth Retardation AND Ultrasonography, Doppler AND pregnancy AND aortic isthmus* na base de dados PUBMED, limitando-se a publicações dos últimos 10 anos. Foram obtidos vinte e seis artigos dos quais quinze foram selecionados e incluídos na revisão. RESULTADOS E DISCUSSÃO: Os estudos mostram que há relação dos distúrbios da hemodinâmica feto-placentária com o ciclo cardíaco fetal e apontam o IP do istmo aórtico como parâmetro confiável para predição de desfechos fetais adversos. O estudo do doppler do istmo aórtico é indicado em doenças fetais, tais como restrição de crescimento, síndrome de transfusão feto-fetal, alterações cardíacas em fetos de mães diabéticas, hérnia diafragmática congênita, defeitos de anatomia cardíaca e outras malformações congênitas. A alteração do IP do istmo aórtico ocorre uma semana antes da alteração do ducto venoso. O IP do istmo aórtico se mostrou válido durante o segundo e terceiro trimestre como parâmetro de triagem de cardiopatia congênita. O fluxo diastólico reverso, quando mostrado no doppler, é sinal de comprometimento fetal e complicações neonatais neurológicas em fetos restritos. CONCLUSÃO: A avaliação do IP do istmo aórtico parece ser fator preditor de desfechos fetais adversos. No entanto, há necessidade de mais estudos para estabelecer seu uso clínico de rotina.
PALAVRAS - CHAVE: Retardo do Crescimento Fetal; Ultrassonografia Doppler; Gravidez; Istmo Aórtico.

ASSESSMENT OF AORTIC ISTHMUS PULSATILITY INDEX FOR PREDICTION OF ADVERSE FETAL OUTCOMES

ABSTRACT: INTRODUCTION: The aortic isthmus is the region of the fetal aorta located between the origin of the left subclavian artery and the connection between the ductus arteriosus and the descending aorta. It represents the meeting of the upper and lower circulation of the fetus, a region of extreme importance for the fetal-placental hemodynamic balance. OBJECTIVE: to study the importance of assessing the pulsatility index (PI) of the aortic isthmus to predict adverse fetal outcomes. METHODS: Bibliography review was carried out using the Fetal Growth Retardation AND Ultrasonography, Doppler AND pregnancy AND aortic isthmus search strategy in the PUBMED database, limited to publications from the last 10 years. Twenty-six articles were obtained, of which fifteen were selected and included in the review. RESULTS AND DISCUSSION: Studies show that there is a relationship between fetal placental hemodynamic disorders and the fetal cardiac cycle and point to the aortic isthmus IP as a reliable parameter for predicting adverse fetal outcomes. The doppler study of the aortic isthmus is indicated in fetal diseases, such as growth restriction, fetus-fetal transfusion syndrome, cardiac changes in fetuses of diabetic mothers, congenital diaphragmatic hernia, defects in cardiac anatomy and other congenital malformations. The change in the PI of the aortic isthmus occurs one week before the change in the venous duct. The PI of the aortic isthmus proved to be valid during the second and third trimesters as a screening parameter for congenital heart disease. Reverse diastolic flow, when shown on the doppler, is a sign of fetal impairment and neonatal neurological complications in restricted fetuses. CONCLUSION: The

assessment of the PI of the aortic isthmus seems to be a predictor of adverse fetal outcomes. However, further studies are needed to establish its routine clinical use.
KEYWORDS: Fetal Growth Retardation; Ultrasonography, Doppler; Pregnancy; Aortic isthmus.

1 I INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento fetal (RCF) representa um importante preditor de resultados perinatais adversos e sequelas de longo prazo, como paralisia cerebral e doenças metabólicas, principalmente diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Para um melhor cuidado perinatal, deve haver acompanhamento obstétrico adequado, a fim de determinar o momento certo para possíveis intervenções, visto não haver tratamento intra-útero e a conduta estar relacionada à prevenção de acidose fetal. Para detectar a RCF, há métodos não invasivos, como a ultrassonografia doppler, a qual realiza tal diagnóstico e auxilia na detecção dos achados indicadores de sofrimento fetal (ABDELRAZZAQ et al, 2013).

O istmo aórtico (IAo) representa um segmento vascular localizado entre a origem da artéria subclávia esquerda e a conexão do ducto arterioso com a aorta descendente. Esse local representa o encontro da circulação superior e inferior do feto, ou seja, o fluxo no território cerebral e na circulação fetal periférica, região de extrema importância para o equilíbrio hemodinâmico feto-placentário. Representa um *shunt* arterial verdadeiro entre os sistemas vasculares direito e esquerdo, sendo assim, de importante papel estratégico na hemodinâmica fetal avaliar o índice de pulsatilidade (IP) do IAo (FOURON et al, 2009; MAKIKALLIO et al, 2008).

Em fetos com RCF, a hipoxemia fetal crônica é uma constante preocupação, visto que tal condição está associada a possível comprometimento do desenvolvimento neurológico perinatal. O foco do tratamento consiste em determinar o momento ideal do parto, a fim de se evitar lesão hipoxêmica e devendo o desfecho ocorrer antes da descompensação hemodinâmica. Há evidências que suportam que alterações na velocidade de onda do doppler do istmo da aorta, assim como alterações de IP precedem a inversão de onda do ducto venoso (DV) em uma semana, possibilitando assim estimar com maior precisão o momento ideal de se interromper a gestação (ACHARYA et al., 2011).

Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a importância da avaliação do índice de pulsatilidade do istmo aórtico (IAo-IP) para predição de desfechos fetais adversos.

2 I MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de um estudo descritivo feito a partir de uma revisão integrativa da literatura científica, referente à avaliação do

IAo-IP para predição de desfechos fetais adversos. Foi realizado um levantamento de dados científicos entre os anos de 2011 a 2021 por meio de consulta ao banco de dados da PUBMED, plataforma que serve como importante ferramenta de pesquisa de artigos científicos da área da saúde.

Para realizar essa pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave escolhidas após análise no *MESH terms*, acrescidas do boleano *AND*, resultando na estratégia de busca *Fetal Growth Retardation AND Ultrasonography AND Doppler AND Pregnancy AND Aortic Isthmus.*

A pesquisa no PUBMED encontrou vinte e seis artigos. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, na língua portuguesa, inglesa ou espanhol, artigos originais, disponíveis na íntegra. Foram excluídos onze por não preencherem os critérios de inclusão. Após a leitura do resumo dos quinze artigos selecionados, estes foram analisados na íntegra, a fim de revisar o tema.

Por ser uma revisão integrativa da literatura, o presente trabalho não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Saúde, assegurado por meio da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações no IAo-IP foram estudadas por CRUZ-MARTINEZ et al. (2011) em fetos a termo e pequenos para a idade gestacional (PIG) que apresentavam doppler da artéria umbilical (AU) e, nesse grupo, foi possível perceber que, quando comparado ao controle, os fetos PIG apresentaram valores significativamente maiores e anormais no IAo-IP, permitindo associar que uma proporção de fetos PIG desenvolve anormalidades cardiovasculares visíveis ao doppler, quando medido cerca de uma semana antes do parto, sendo esse um parâmetro a ser considerado de relevância clínica, melhorando a detecção e o tratamento da RCF de início tardio.

Em outro estudo, CRUZ-MARTINEZ et al. (2011) descreveram em um coorte com 115 fetos, nascidos antes de 34 semanas de gestação, a evolução longitudinal do Índice de desempenho miocárdico (IPM), IAo-IP e DV ao longo da deterioração fetal na RCF de início precoce e com insuficiência placentária grave. Eles demonstraram um aumento progressivo de todos os três parâmetros avaliados pelo doppler, mas com diferentes taxas de progressão. Em média, IPM, IAo-IP e DV cruzaram o percentil 95 aos 26 dias, 12 dias e 5 dias antes do parto, respectivamente.

Em sua revisão, ACHARYA et al. (2011) apresentou o IAo-IP como útil no monitoramento de fetos com RCF, visto nesses casos a hipoxemia crônica ser a preocupação nesses fetos e o manejo se baseia no momento mais apropriado do parto para evitar as consequências da lesão hipoxêmica. Os estudos revisados nesse artigo mostraram que a alteração do IAo-IP aparece uma semana antes da alteração do DV e

apresentam associação entre a alteração no IAo-IP e alteração no neurodesenvolvimento pós-natal de fetos com RCF. Isso corrobora mais uma vez para mostrar sua utilidade frente ao acompanhamento dos fetos com RCF.

Modelos animais foram utilizados no estudo de EIXARCH et al. (2011) para tentar reproduzir por diferentes técnicas as condições que levariam à RCF. Foi observado que houve um aumento do IAo-IP em todos os grupos estudados, havendo uma maior mortalidade dos fetos.

Um estudo multicêntrico realizado por CRUZ-LEMINI et al. (2012) avaliou o impacto da idade gestacional e dos índices cardiovasculares vistos na ultrassonografia com doppler para predição da mortalidade perinatal em fetos com RCF. Nessa avaliação foi possível concluir que a associação da idade gestacional com alterações no DV, no IAo-IP e no IPM tem impacto significativo no aumento da mortalidade perinatal. Nesse grupo, a idade gestacional determina em grande parte o risco de mortalidade perinatal em RCF de início precoce e, dos fatores citados, sugerem que a avaliação do DV seja o parâmetro mais acurado no manejo clínico na estratificação dessa probabilidade de morte entre 26 e 28 semanas de gestação.

KENNELLY et al. (2012) definiu intervalos de referência utilizando dados do Doppler de istmo aórtico em fetos adequados para idade gestacional (AIG), além de PIG com doppler da AU normal e fetos com RCF com doppler da AU alterada. Com esse estudo, ele concluiu que os fetos PIG sem sinais de centralização fetal são semelhantes aos fetos AIG, em termos de parâmetros ao doppler e os fetos com RCF não apresentam alterações na impedância ou na velocidade de fluxo do IAo. Isso significa que pode haver uma diferença de interpretação dos valores entre insuficiência placentária e uma descompensação cardíaca, não sendo identificado um parâmetro ideal que indique esse estado de descompensação fetal mais crítico.

Outra forma de utilizar o doppler de IAo foi analisada por RABOISSON et al. (2012) em um estudo que avalia, através doppler de artérias uterinas e fluxo sanguíneo do IAo, o aumento de enterocolite necrotizante em crianças com RCF se o baixo peso ao nascer sozinho for um fator de risco para a doença. O estudo mostrou associação significativa entre enterocolite necrotizante e incisura bilateral na artéria uterina (83,3% vs 29,7%; P0,001), índice de resistência média da artéria uterina (83,3% vs 36,9%; P0,002), fluxo sanguíneo diastólico do IAo (score Z: -7,32 vc -3,99; P0,028) e onda “a” ausente ou negativa no DV (17% vs 1,8%; P 0,021). De acordo com esses dados, infere-se que incisura bilateral uterina deve ser reconhecida como um forte fator de risco para enterocolite necrotizante. Além disso, crianças que tiveram enterocolite necrotizante com mais frequência mostraram uma tendência de fluxo sanguíneo diastólico ausente ou retrógrado e suas integrais de velocidade do fluxo sanguíneo diastólico foram mais baixas.

Um estudo realizado em hospital universitário por ABDELRAZZAQ et al. (2013) estudou mulheres com RCF e alterações no doppler da AU e mostrou taxas de morbidade

e mortalidade maiores em pacientes com alteração no IAo-IP. Essa alteração ocorreu cerca de 15 a 20 dias após alteração no doppler da AU e artéria cerebral média (ACM) e 3 a 7 dias antes de alteração no DV. Com isso, pode-se perceber que o estudo do IAo-IP se torna útil no acompanhamento de fetos restritos, visto sua alteração preceder a alteração no fluxo sanguíneo do DV e a acidose fetal.

Uma estimativa do valor da idade gestacional ao nascimento e os parâmetros do doppler (AU, ACM, fluxo do IAo, DV e IPM) na previsão do risco de anomalias cranianas neonatais em fetos com RCF entre 28-34 semanas foi avaliado em estudo de coorte prospectiva realizado por CRUZ MARTINEZ et al. (2015). Fetos com RCF apresentaram uma incidência significativamente maior dessas anomalias do que o grupo controle (40% *vs* 12.2%, respectivamente; $p < 0.001$) e os parâmetros do doppler fetal mostraram-se como melhor preditor em relação à idade gestacional ao nascimento. A avaliação da ACM distinguiu dois grupos com diferentes graus de risco de anomalias cranianas (48.5% *vs* 13.6%, respectivamente; $P < 0,01$) e no subgrupo com vasodilatação dessa artéria, a presença de fluxo sanguíneo retrógrado do IAo, em comparação ao fluxo anterógrado, permitiu a identificação de um subgrupo de casos com maior risco das anomalias cranianas (66.7% *vs* 38.6%, respectivamente; $P < 0.05$). Com isso, percebe-se que a avaliação dos parâmetros do doppler fetal, em detrimento da idade gestacional ao nascimento, permite a identificação de fetos prematuros com diagnóstico de RCF com risco de anormalidades cerebrais neonatais.

Um aspecto importante quando se estuda o IAo-IP, o comportamento autonômico de fetos com RCF, veio à tona com ARIAS-ORTEGA et al. (2016). Para isso foram calculados os IP das artérias uterina, umbilical, cerebral média, DV e IAo e foi verificado que nos fetos com RCF e que não apresentaram comprometimento hemodinâmico, a regulação autonômica cardiovascular estava preservada. Assim, percebe-se que o IAo-IP se apresenta como parâmetro para avaliação hemodinâmica desses fetos.

Um estudo realizado por BUI et al (2016) verificou o fluxo proeminente da artéria coronária anatomicamente normal como sinal de mau prognóstico em fetos com RCF. Para isso avaliou os perfis de fluxo ao doppler do IAo, DV, veia umbilical, AU e ACM. Com isso, percebe-se que a avaliação do IAo-IP e desfechos provenientes da RCF possuem associação, pois no estudo em questão, no grupo de fetos com RCF o fluxo no IAo era retrógrado diastólico, mostrando redistribuição de fluxo em resposta à hipóxia. Assim, o autor sugere que o fluxo da artéria coronária seja avaliado em todos os fetos de alto risco.

Ao correlacionar achados do doppler com resultados perinatais de mortalidade e morbidade, UNTERSCHEIDER et al. (2013) mostra que anormalidade do doppler da AU parece ser o melhor teste para associar com efeitos adversos, dos 86% registrados. Em seguida, vem o estudo do doppler da ACM, que está alterada em 51%. Anormalidades no doppler, como DV, fluxo do IAo e IPM, só vão identificar uma porção relativamente pequena dos resultados perinatais restantes.

No estudo de ROPACKA-LESIAK et al. (2014) não foi encontrado relação significativa entre o fluxo diastólico retrógrado no IAo e a predição de resultados neonatais desfavoráveis, além disso a sensibilidade desse marcador foi surpreendentemente baixa. Essa diferença pode ser por diversos fatores. É conhecido que a idade gestacional do parto e peso ao nascimento são determinantes na incidência de complicações tardias em gestações com RCF. A taxa de redistribuição da circulação arterial fetal, avaliada por vasodilatação na ACM, não variou entre os grupos anterógrado e retrógrado. Esses achados são consistentes com relatórios anteriores e podem ser explicados por uma correlação entre a ACM e resultados perinatais.

Além disso, KARAKUS et al. (2015) analisou diretamente em mulheres a associação entre as medidas de fluxo ao doppler do IAo em fetos com RCF e com crescimento adequado, e os desfechos dessas gestações. Tal análise não revelou uma correlação estatisticamente significativa de desfechos adversos com alterações do IP, embora corrobore por outras medidas (*Absolute end-diastolic*/EDV e *time-averaged maximum velocity*/TAMxV) que a análise da circulação neste vaso é útil na predição de tais resultados indesejáveis nas gestações com diagnóstico de RCF.

Apesar da maioria dos estudos mostrarem relação do IAo-IP e predição de desfechos fetais adversos, VILLALAÍN et al. (2019), em contrapartida, estudou pacientes com RCF a fim de associar o fluxo reverso no IAo e resultados perinatais adversos e concluiu que a presença do fluxo reverso não piorou os resultados perinatais em fetos com RCF. A tentativa de indução do parto foi viável nesses fetos, independentemente da avaliação do IAo.

4 | CONCLUSÃO

Há relação dos distúrbios da hemodinâmica feto-placentária com o ciclo cardíaco fetal e IAo-IP pode ser estabelecido como parâmetro confiável para predição de desfechos fetais adversos. A alteração do IAo-IP, segundo os estudos analisados, ocorre cerca de uma semana antes da alteração do DV. Além disso, o IAo-IP se mostra durante o segundo e terceiro trimestre como parâmetro de triagem de cardiopatia congênita e avaliação da hemodinâmica fetal. Foi visto também associação entre alteração no IAo-IP, anormalidades cardiovasculares em fetos PIG, anormalidades cerebrais neonatais e alteração no neurodesenvolvimento pós-natal nos fetos com RCF.

Com isso, após essa revisão de literatura, a avaliação IAo-IP parece ser um importante preditor de desfechos fetais adversos, tornando-se útil no acompanhamento de fetos com RCF, visto sua alteração preceder a alteração no fluxo sanguíneo do DV e a acidose fetal. Enfatiza-se a necessidade de mais pesquisas a fim de estabelecer seu uso clínico de rotina, visto que em alguns estudos não há correlação direta dessa associação.

REFERÊNCIAS

ABDELRAZZAQ, K. et al. **Fetal aortic isthmus Doppler measurements for prediction of perinatal morbidity and mortality associated with fetal growth restriction.** Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, v. 92, n. 6, p. 656–661, jun. 2013.

ACHARYA, G.; TRONNES, A.; RASANEN, J. **Aortic isthmus and cardiac monitoring of the growth-restricted fetus.** Clinics in Perinatology, v. 38, n. 1, p. 113–125, vi– vii, mar. 2011

ARIAS-ORTEGA, R. et al. **Respiratory sinus arrhythmia in growth restricted fetuses with normal Doppler hemodynamic indices.** Early Human Development, v. 93, p. 17–23, fev. 2016.

BUI, Y. K. et al. **Prominent coronary artery flow with normal coronary artery anatomy is a rare but ominous harbinger of poor outcome in the fetus.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, v. 29, n. 10, p. 1536–1540, 2016.

CRUZ-LEMINI, M. et al. **Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study.** Fetal Diagnosis and Therapy, v. 32, n. 1–2, p. 116–122, 2012

CRUZ-MARTINEZ, R. et al. **Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index.** Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 38, n. 4, p. 400–405, out. 2011b.

CRUZ-MARTINEZ, R. et al. **Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters.** Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 46, n. 4, p. 452–459, out. 2015.

CRUZ-MARTINEZ, R. et al. **Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction.** Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 38, n. 2, p. 179–184, ago. 2011.

EIXARCH, E. et al. **Impact on fetal mortality and cardiovascular Doppler of selective ligature of uteroplacental vessels compared with undernutrition in a rabbit model of intrauterine growth restriction.** Placenta, v. 32, n. 4, p. 304–309, abr. 2011.

FOURON, J.-C.; SILES, A.; MONTANARI, L.; *et al*. **Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation.** Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 33, n. 6, p. 690–693, 2009.

KARAKUS, R. et al. **Doppler Assessment of the Aortic Isthmus in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses.** Ultrasound Quarterly, v. 31, n. 3, p. 170–174, set. 2015.

KENNELLY, M. M. et al. **Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler.** Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 39, n. 4, p. 414–420, abr. 2012.

MÄKIKALLIO, K.; RÄSÄNEN, J.; MÄKIKALLIO, T.; *et al.* **Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction.** Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, v. 31, n. 1, p. 48–54, 2008

RABOISSON, M.-J. et al. **Assessment of uterine artery and aortic isthmus Doppler recordings as predictors of necrotizing enterocolitis.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 206, n. 3, p. 232.e1–6, mar. 2012.

ROPACKA-LESIAK, M. et al. **Retrograde diastolic blood flow in the aortic isthmus is not a simple marker of abnormal fetal outcome in pregnancy complicated by IUGR--a pilot study.** Ginekologia Polska, v. 85, n. 7, p. 509–515, jul. 2014.

UNTERSCHEIDER, J. et al. **Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist?** American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 209, n. 6, p. 539.e1–7, dez. 2013.

VILLALAÍN, C. et al. **Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction.** Journal of Perinatal Medicine, v. 47, n. 2, p. 212–217, 25 fev. 2019.

CAPÍTULO 10

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2017 A 2019

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 19/02/2021

Deisy da Silva Fernandes Nascimento
Mestre em Ciências da Saúde, UNISUL campus Tubarão
Tubarão - Santa Catarina
http://lattes.cnpq.br/2784465210424722

Andrea Gonçalves da Rosa dos Santos
Acadêmica de Farmácia na UNISUL campus Tubarão
Tubarão – Santa Catarina
http://lattes.cnpq.br/0979268558722916

Italo Mattos Rinaldi
Acadêmico de Medicina na UNISUL campus Tubarão
Tubarão - Santa Catarina
http://lattes.cnpq.br/0251102719996512

Fabiana Schuelter Trevisol
Doutora em Ciências da Saúde, UNISUL campus Tubarão
Tubarão – Santa Catarina
http://lattes.cnpq.br/6715877278958879

RESUMO: O Brasil, reconhecendo seu elevado índice de transmissão vertical da sífilis, se comprometeu com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) a implantar estratégias para reduzi-lo. Este estudo descreve o perfil clínico e sociodemográfico dos casos de sífilis congênita e gestacional a partir de dados de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em um município do Sul do Brasil, no período de 2017 a 2019. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com a coleta de dados secundários. O cenário epidemiológico encontrado apresenta semelhanças sociodemográficas e clínicas com outras localidades brasileiras e com dados estaduais, mas com números mais discretos. Houve associação estatística e entre o tratamento da gestante com posologia de 7.200.000 UI e a não ocorrência da sífilis congênita ($p = 0{,}021$). Ainda há falhas na atenção primária do pré-natal e na notificação da sífilis, especialmente no que se refere ao tratamento dos parceiros das gestantes**.**

PALAVRAS - CHAVE: Sífilis Congênita, Sífilis em Gestantes, Atenção Primária.

CHARACTERIZATION OF GESTATIONAL AND CONGENITAL SYPHILIS CASES NOTIFIED IN A SOUTHERN MUNICIPALITY IN THE YEARS OF 2017 TO 2019

ABSTRACT: Brazil, recognizing its high rate of vertical transmission of syphilis, has committed itself to the Pan American Health Organization (PAHO) to implement strategies to reduce it. This study describes the clinical and sociodemographic profile of cases of congenital and gestational syphilis based on notification data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in a municipality in the south of Brazil, in the period from 2017 to 2019. This is of an observational, retrospective study, with the collection of secondary data. The epidemiological

scenario found shows sociodemographic and clinical similarities with other Brazilian locations and with state data, but with more discrete numbers. There was a statistical association between the treatment of pregnant women with a dose of 7,200,000 IU and the non-occurrence of congenital syphilis (p = 0.021). There are still flaws in primary prenatal care and in reporting syphilis, especially with regard to the treatment of pregnant partners.
KEYWORDS: Congenital Syphilis, Syphilis in Pregnant Women, Primary Care.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença causada pela bactéria *Treponema pallidum*, transmissível por via sexual, parenteral e capaz de atravessar a barreira hematoplacentária a partir da 14ª semana de gestação (DE SANTIS, 2012). A sífilis adquirida durante a gestação é chamada de sífilis gestacional e a infecção do feto é chamada de sífilis congênita. A sífilis congênita pode causar aborto, morte fetal ou neonatal, ou ainda apresentar manifestações clínicas precoces ou tardias, tais como anormalidades ósseas e de sistema nervoso central (SARACENI, 2005). A gestante pode sofrer o contágio antes ou durante a gestação, e a gestação não altera o curso da infecção na mulher (RAC, 2017).

O risco da infecção fetal aumenta com a idade gestacional e com a bacteremia (DE SANTIS, 2012). A sífilis congênita é classificada em sífilis congênita precoce (SCP), com manifestações clínicas entre o nascimento e dois anos de idade (geralmente diagnosticada por volta dos três meses de vida), e tardia (SCT), quando as manifestações clínicas ou o diagnóstico só ocorre após os dois anos de vida (PEELING, 2017; ROWE, 2018).

O diagnóstico da sífilis gestacional se baseia principalmente em testes sorológicos treponêmicos (TT) e não treponêmicos (TNT), sendo a anamnese útil para o estadiamento. Já o diagnóstico pós-natal da sífilis congênita também requer dados maternos, já que o principal critério é a detecção de titulação do filho quatro vezes maior que a titulação materna em testes não treponêmicos (ROWE, 2018). Exames adicionais são recomendados para crianças nascidas de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas, tais como hemograma, análise do líquor, radiografia de ossos longos, TNT quantitativos, e exames oftalmológicos (BRASIL, 2019b; ROWE, 2018).

De acordo com a última edição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral a Pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) o tratamento adequado da gestante consiste em completar o esquema terapêutico indicado para o estágio da sífilis, o qual deve ser iniciado no mínimo 30 dias antes do parto. Os filhos de mães adequadamente tratadas são consideradas crianças expostas, e devem ser acompanhadas com exames clínicos e laboratoriais. Já os filhos de mães não tratadas ou tratadas inadequadamente são considerados como portadoras de sífilis congênita no momento do nascimento (BRASIL, 2020).

Fatores socioeconômicos e culturais influenciam o comportamento epidemiológico da sífilis adquirida e, consequentemente, da sífilis gestacional e congênita (HOOK, 2017).

A triagem pré-natal da sífilis ausente ou inadequada é o principal fator de risco para a sífilis congênita, e todos os demais fatores de risco para a sífilis gestacional, tais como compartilhamento de perfurocortantes e múltiplas parcerias sexuais, também constituem fator de risco para falhas na triagem pré-natal (LAGO, 2016).

O Brasil, desde a década de 1990, reconhece a seu elevado índice de transmissão vertical da sífilis, bem como se comprometeu com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) a implantar estratégias para reduzi-lo. Em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) também lançou um plano global com esta meta, e em 2013 a OPAS renovou suas recomendações. Este movimento nacional e internacional evidencia a preocupação com este agravo, bem como a necessidade de melhorias nessas estratégias (LAGO, 2016; PAHO, 2016).

Em consonância com este movimento nacional na prevenção da sífilis congênita, este estudo tem o objetivo de investigar o cenário epidemiológico da sífilis gestacional e congênita de um município do Sul do Brasil, com população maior que 100.000 habitantes e que abriga os dois maiores hospitais maternidade da microrregião. O objetivo do estudo é descrever o perfil clínico e sociodemográfico dos casos de sífilis congênita e gestacional a partir de dados de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e anotações da enfermagem contidas nas fichas de notificação.

MÉTODOS

O estudo foi realizado na 19ª Supervisão Regional de Saúde, localizado na cidade de Tubarão, Estado de Santa Catarina, Brasil. Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo, com a coleta de dados secundários através da análise das fichas (físicas) e digitadas on-line de notificação de sífilis congênita e gestacional do SINAN armazenadas e/ou acessadas no setor de Infecções Sexualmente transmissíveis/Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida/Hepatites Virais (IST/HIV/AIDS/HV). Essas fichas físicas armazenadas provisoriamente na 19ª Supervisão Regional de Saúde são oriundas de unidades Estratégia de Saúde da Família (ESFs), laboratórios privados e hospitais do município de Tubarão, onde os pacientes são diagnosticados, tratados e monitorados. As fichas de interesse da pesquisa datam de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Salienta-se aqui que a 19ª GERSA não realiza atendimento aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo um órgão administrativo no que tange os casos de sífilis. A ação da 19ª Supervisão Regional de Saúde sobre estas fichas é de revisão e vigilância epidemiológica, portanto, periodicamente as fichas são devolvidas ao município para arquivo permanente.

O acesso a fichas físicas permite a análise de dados digitados e não digitados no sistema online de notificação, sendo estes dados de importância na avaliação da classificação do agravo e da prescrição do tratamento do paciente e do parceiro sexual. O

acesso da pesquisadora aos dados ocorreu sob a supervisão de funcionários da regional de saúde, e nenhum dado de identificação foi incluso no banco de dados ou divulgado, tais como nome, endereço ou filiação. A coleta de dados foi feita da 19ª Supervisão Regional de Saúde manualmente e nenhuma fotocópia, fotografia ou digitalização foi feito dos documentos acessados.

Os objetivos do estudo são a caracterização clínica e sociodemográfica dos casos de sífilis congênita e gestacional, o cálculo de taxas desses agravos, e comparar a escolha do esquema terapêutica com as diretrizes nacionais. Foi avaliada raça, idade, ocupação, titulação do teste não treponêmico, resultado do teste treponêmico, tratamento das parcerias sexuais, estadiamento ou evidências clínicas de sífilis e tratamento. Em relação à sífilis congênita foram avaliadas a titulação materna no momento do parto, a titulação do filho, os sintomas e o tratamento. Confrontando esses dados com documentos emitidos pelo Ministério da Saúde (MS), será determinado se o esquema terapêutico está de acordo com as diretrizes terapêuticas atuais. Utilizando dados de nascidos vivos, (dado público obtido do www.dive.sc.gov.br), as taxas de sífilis gestacional e congênita serão calculadas em cada ano estudado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob parecer número 4.124.749 de 30 de junho de 2020, e com emenda aprova em 01 de outubro de 2020. Os pesquisadores observaram e cumpriram as recomendações da portaria n° 466 de 2012, bem como as recomendações de prevenção da COVID-19, concentrando a coleta de dados em uma única instituição.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No período de 2017 a 2019 foram notificados no SINAN 90 casos de sífilis gestacional, de gestantes residentes de Tubarão e 15 casos de sífilis congênita, além de dois abortos. Destas notificações, 76 fichas físicas foram enviadas para a 19ª Supervisão Regional de Saúde, para conferência do processo de digitação. Além destas 90 notificações, cinco casos de sífilis gestacional foram identificados tardiamente e não foram notificados. A mostra então foi constituída de 95 casos de sífilis em gestantes. Embora não houve perda na amostra, algumas variáveis ficaram sem resposta em alguns casos devido a falhas no processo de notificação e de digitação.

Os números de casos de sífilis por ano estão apresentados no Gráfico 1. Ao ano de 2019 adiciona-se a ocorrência de dois abortos em gestantes com sífilis. Em um dos casos de aborto, muitos fatores de vulnerabilidade foram detectados, sendo os principais o uso de drogas ilícitas e o fato de a gestante passar vários dias como moradora de rua.

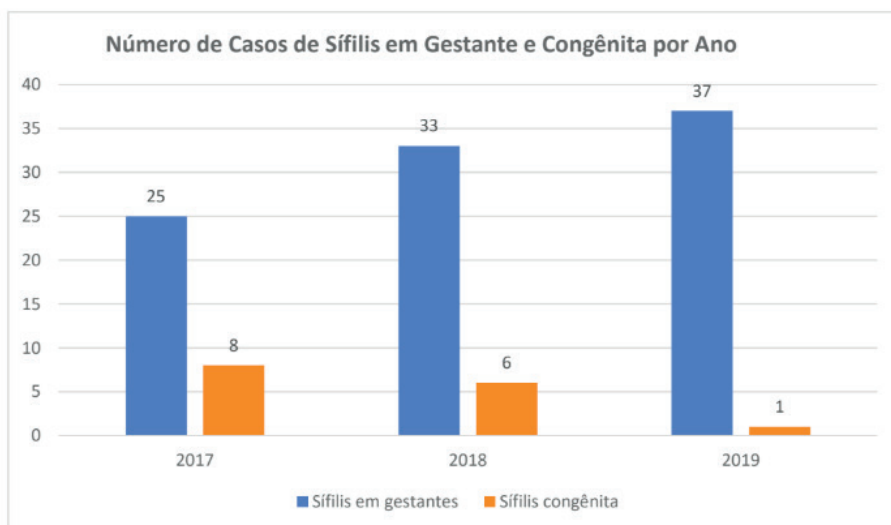



Gráfico 1: Número de Casos de Sífilis em Gestante e Congênita por Ano

Na amostra estudada, observou-se que 75 (78,9%) gestantes residiam em área urbana, e 73 (76,8%) gestantes eram de etnia branca. A média de idade foi de 24,1 (DP 6,6) anos, variando de 13 a 41 anos. Com relação a escolaridade 34 (35,9%) gestantes tinham escolaridade igual ou inferior a nove anos de estudos, 33 (34,7%) gestantes tinham entre 10 e 12 anos de estudos e apenas 2 (2,1%) tinham ingressado em curso superior. Com relação a ocupação, 35 (36,8%) gestantes eram do lar ou desempregadas, 12 (12,6%) gestantes tinham emprego informal, 14 (14,7%) tinham emprego formal, 3 (3,2%) eram reclusas, 5 (5,3%) eram estudantes e 26 (27,4%) não tinham essa informação. Duas (2,1%) gestantes declararam que o parceiro sexual estava em cárcere privado.

Dentre os nascidos vivos com sífilis congênita, 12 (80,0%%) eram assintomáticos ao nascimento, enquanto três colecionavam um ou dois dos seguintes sintomas: prematuridade, sepse, síndrome do desconforto respiratório, icterícia e frênulo lingual. Uma criança exposta também apresentou baixo peso ao nascer decorrente da ocorrência de síndrome Help durante a gestação.

Com relação aos exames sorológicos, as gestantes apresentaram titulação de Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) variando de 1:1 até 1:512 ou mais, enquanto os recém-nascidos apresentaram variação de 1:1 até 1:256 na titulação do mesmo exame. Em 11 casos de sífilis congênita observou-se que a titulação do VDRL igual ou inferior ao título materno medido na maternidade, em dois casos a titulação era duas vezes superior à materna, e em dois casos o VDRL não foi realizado na maternidade. Com relação ao tratamento, seis casos foram tratados com penicilina G cristalina na dose de 100.000 a 150.000 UI/KG/dia por 10 dias, 3 casos foram tratados com penicilina G benzatina na dose

de 50.000 UI/Kg/dia por 10 dias e seis casos foram tratados com dose única intramuscular, com posologia variada. Houve ainda um caso de sífilis congênita que não foi tratado na maternidade.

Em sete gestantes os detalhamentos descritos nas fichas físicas feito pela enfermagem justificou a classificação do estágio da sífilis nestas gestantes. Três gestantes tinham anotações da enfermagem sobre coinfecção do *Treponema pallidum* e HIV. As demais características clínicas das gestantes estão apresentadas na Tabela 1, e as informações relacionadas às parcerias sexuais estão apresentadas na Tabela 2.

Variável		Frequência	Percentual
Trimestre da gestação	Primeiro	55	57,9
	Segundo	25	26,3
	Terceiro	11	11,6
	Ignorada	3	3,2
Estágio da sífilis	Sífilis Primária	22	23,2
	Sífilis Secundária	14	14,7
	Sífilis Terciária	6	6,3
	Sífilis Latente	3	3,2
	Ignorada	50	52,6
TNT	Reagente	80	84,2
	Não reagente	10	10,5
Titulação TNT	Amostra pura ou diluída até ½	15	15,8
	Amostra diluída de ¼ até 1/8	25	26,3
	Amostra diluída de1/16 até 1/32	28	29,4
	Amostra diluída de1/64 ou mais	12	12,7
	Ignorada	15	15,8
TT	Reagente	83	87,4
	Não reagente	1	1,1
	Não realizado	6	6,3

Variável		Frequência	Percentual
Tratamento Prescrito	Penicilina G benzantina 2.400.000 UI	2	2,1
	Penicilina G benzantina 4.800.000 UI	2	2,1
	Penicilina G benzantina 7.200.000 UI	85	89,5
	Não realizado ou ignorado	1	1,1

Tabela 1- Características clínicas das gestantes do estudo

Variável		Frequência	Percentual
Tratamento prescrito	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI	30	31,6
	Penicilina G benzatina 4.800.000 UI	3	3,2
	Penicilina G benzatina 7.200.000 UI	26	27,4
	Outros esquemas	2	2,1
	Não realizado ou ignorado	32	35,9
Tratamento concomitante com a gestante	Sim	56	58,9
	Não	38	40,0
	Não realizado ou ignorado	1	1,1
Motivo de não tratamento	Sem contato com a gestante ou não identificado	13	13,7
	Não compareceram na UBS ou recusaram	8	8,5
	Com sorologia não reagente	1	1,1
	Ignorado	73	76,9

Tabela 2 - Informações referentes às parcerias sexuais

A partir dos critérios elencados das publicações do MS, exceto pelo critério de iniciar a antibioticoterapia 30 dias antes do parto, observou-se que 46 (48,4%) dos casos de sífilis gestacional foram tratados adequadamente. Os demais casos apresentaram incompatibilidades entre o tratamento prescrito e o estágio da sífilis e/ou o manejo do parceiro. Houve associação estatística entre o tratamento da gestante com posologia de 7.200.000 UI e a não ocorrência da sífilis congênita ($p = 0{,}021$).

De acordo com dados públicos extraídos do SINASC (www.dive.sc.gov.br), em Tubarão, no ano de 2017 houve 3.549 nascidos vivos, no ano de 2018 houve 3.600 nascidos vivos e no ano de 2019 houve 3.865 nascidos vivos. A partir destes números, calculou-se as taxas de sífilis congênita e gestacional por ano de nascimento. Em 2017 as taxas de sífilis gestacional e congênita foram 7,04 e 2,25 por 1.000 nascidos vivos respectivamente. Em 2018 as taxas de sífilis gestacional e congênita foram 9,17 e 1,67 por 1.000 nascidos vivos respectivamente. Finalmente em 2019 as taxas de sífilis gestacional e congênita foram 9,57 e 0,26 por 1.000 nascidos vivos respectivamente.

O estudo constante do cenário epidemiológico da sífilis atualmente é uma necessidade dos serviços de saúde pública que buscam o alcance das metas governamentais. Em 2018, o cenário epidemiológico de Santa Catarina foi delineado com taxas de 24,4 casos de sífilis gestacional/1.000 nascidos vivos, e de 6,8 casos de sífilis congênita/1.000 nascidos vivos[10]. Neste estudo observamos que as taxas calculadas em 2017, 2018 e 2019, são menores que as taxas estaduais e nacionais, e que houve um crescimento na detecção de sífilis em gestantes, em detrimento da detecção de sífilis congênita. Este fato, embora não esteja livre da preocupação da subnotificação, mostra um resultado otimista dos esforços

da Atenção Primária no combate à sífilis.

Embora as taxas de detecção neste estudo tenham sido menores que as taxas estaduais, as características sociodemográficas são similares às encontradas no estado de Santa Catarina em 2018, bem aos dados nacionais. A detecção da sífilis gestacional predominantemente no primeiro trimestre da gestação, em gestantes com escolaridade inferior a 9 anos de estudo e predominantemente brancas são semelhanças importantes. A média de idade das gestantes deste estudo também é um dado concordante com a idade materna de maior detecção de sífilis no estado (20 a 29 anos) (BRASIL, 2019). Vale ressaltar aqui que a baixa escolaridade é um fator de vulnerabilidade já conhecido para diversas doenças infecciosas (DOMINGUES, 2016), e neste estudo a escolaridade concorda com os dados de ocupação, onde observa-se que o emprego formal é referido pela minoria das gestantes, enquanto a maioria é caracterizada pela dependência econômica.

Com relação aos critérios diagnósticos, observamos neste estudo que houve predomínio de reatividade em testes treponêmicos e não treponêmicos concomitantemente. Apenas 4 (4,9%) das gestantes estudadas não tinham testes treponêmicos reagente, e 10 (13,2%) não tinham testes não treponêmicos reagente. Um estudo feito no Paraná encontrou achados semelhantes (PADOVANI, 2019). Observou-se ainda que a reatividade do VDRL na maioria dos casos apresenta titulação igual ou superior à ¼, distanciando a interpretação deste exame da cicatriz imunológica (HOOK, 2017). Esse dado mostra que a investigação da sífilis atende aos critérios da portaria 3242/2011 na maioria dos casos (BRASIL, 2011). O diagnóstico da pequena parcela da amostra com alguma modalidade de teste não reagente pode ser questionável, já que a avaliação dos sinais e sintomas clínicos se mostrou inconsistente, de acordo com o alto percentual de não identificação do estágio da doença (LUFETÁ, 2016).

Discutindo ainda os dados clínicos das gestantes, o momento do diagnóstico mostrou-se um fator importante a prevenção da sífilis congênita, tanto pelo fato de que o tratamento adequado da gestante deve preceder o parto em pelo menos 30 dias, como pelo fato de que o início precoce evita a presença do *T. pallidum* circulando no sangue materno durante o curso da gravidez e o aumento da vascularização da placenta (PEELING, 2017).

A escolha do tratamento, de forma similar aos critérios diagnósticos, apresenta coerência na maioria dos casos, especialmente quando consideramos apenas os dados referentes ao esquema terapêutico e a classificação do estágio da sífilis. Esta realidade é justificada pelo fato de que 85 (89,5%) das gestantes receberam Penicilina G benzatina 7.200.000 UI, suficiente para tratar qualquer estágio da sífilis, exceto a neurossífilis. No entanto, quando adicionamos o tratamento do parceiro concomitantemente com a gestante, o percentual de gestantes tratadas adequadamente reduz para menos da metade. O manejo do parceiro na avaliação da adequação da gestante é um ponto crítico e discutível no âmbito do serviço público, uma vez que a obrigatoriedade não é explícita (BRASIL, 2019). Aqui observa-se a necessidade de fortalecer o compromisso das parcerias sexuais

com o pré-natal, ou pré-natal do homem, aumentando a percepção da corresponsabilidade. Essa necessidade também foi observada em um estudo realizado em Minas Gerais, em que a discussão do papel da ESF neste processo também foi salientada (LAFETÁ, 2016).

Com relação ao manejo das parcerias sexuais, os dados deste estudo mostram que menos de um terço dos parceiros receberam a dose máxima de penicilina intramuscular, o que reduz a probabilidade de terem recebido tratamento adequado. Esse é um aspecto importante na prevenção da sífilis congênita, já que o parceiro é uma possível fonte de reinfecção quando não tratado, e a reinfecção pode dificultar a interpretação da curva de queda da titulação do VDRL, bem como dificultar a suspeita de neurossífilis (BRASIL, 2019; HOOK, 2017).

Com relação aos casos de sífilis congênita, observou-se que a maioria dos casos ocorreu em gestantes com diagnóstico no segundo ou no terceiro trimestre. Ressalta-se ainda que não houve nenhum caso de sífilis congênita com titulação do VDRL quatro vezes superior à materna. Associando este dado com a pequena parcela de recém-nascidos sintomáticos, pode-se afirmar que o principal critério diagnóstico da sífilis congênita foi a inadequação do tratamento materno. Seguindo esta linha de raciocínio, o atraso da detecção da sífilis materna também foi motivo de preocupação em um estudo realizado em São Paulo (DONALÍSIO, 2007).

O estudo apresentou algumas limitações, sendo a possibilidade de falhas no preenchimento dos dados notificados e a subnotificação as principais. A ausência de dados sobre o número de consultas de pré-natal e do seguimento da sífilis congênita adiciona fragilidade à discussão dos dados. Também é importante salientar que na fonte dos dados deste estudo não encontramos o histórico de exames do pré-natal para determinar se o atraso no diagnóstico é decorrente de negligência dos serviços de saúde, por falta de procura destes serviços por parte das usuárias, ou se a infecção ocorreu após o decorrer do primeiro trimestre da gestação.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que o cenário epidemiológico local apresenta semelhanças sociodemográficas e clínicas com outras localidades brasileiras e com dados estaduais, mas com números mais discretos. Mostrou também que ainda há falhas na atenção primária do pré-natal, no manejo e na notificação da sífilis, especialmente no que se refere ao tratamento dos parceiros das gestantes.

REFERÊNCIAS

DE SANTIS, M; DE LUCA, C; MAPPA, I; SPAGNUOLO, T, LICAMELI, A; STRAFACE, G; SCAMBIA, G. Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management; Infect Dis Obs Gynecol, v. 2012, 1-6. (2012).

SARACENI, V; GUIMARÃES, M. H. F. S; THEME FILHA, M. M L. M. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. Cad Saúde Pública, v. 21, n. 4, 1244-1250. (2005).

RAC, M. W. F; REVELL, P. A. Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health; Am J Obstet Gynecol, v. 216, n. 4, 352-363. (2017).

PEELING, R. W; MABEY, D; KAMB, M. L; CHEN, X. S; RADOLF, J. D; BENZAKEN, A. S. Syphilis; Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 17073, 1-21. (2017).

ROWE, C. R; NEWBERRY, D. M; JNAH, A. J. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses Role in Early Identification and Treatment; Adv Neonatal Care, v. 18, n. 6, 438-445. (2018).

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clinico e diretrizes terapeuticas para prevencao da transmissão vertical de HIV, Sífilis e Hepatites virais, Brasília (2019b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Procolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Atenção ás Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), Brasília (2020).

HOOK, E. W. Syphilis; The Lancet, v. 389, n. 10078, 1550-1557. (2017).

LAGO, E. G. Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis; Cureus. v. 8, n. 3, 1-20. (2016).

PAHO. Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas: Recent News, Washington (2016).

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis, Brasília (2019).

DOMINGUES, R. M. S. M; LEAL, M. C. (2016). Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil; Cadernos de Saúde Pública, v. 32, n. 6, 1-12. (2016).

PADOVANI, C; OLIVEIRA, R. R; PELLOSO, S. M. Syphilis in during pregnancy: association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil; Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 26, 1-10. (2018).

BRASIL. Portaria nº 3.242, de 30 de dezembro de 2011. Dispõe sobre o Fluxograma Laboratorial da Sífilis e a utilização de testes rápidos para triagem da sífilis em situações especiais e apresenta outras recomendações, Brasília (2011).

LAFETÁ, K. R; MARTELLI JÚNIOR, H; SILVEIRA, M. F; PARANAÍBA, L. M. R. Maternal and congenital syphilis underreported and difficult to control; Rev. Bras. Epidemiol. v. 19, n. 1, 63-74. (2016).

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de hiv, sífilis e hepatites virais; Brasília (2019).

DONALÍSIO, M. R; FREIRE, J. B; MENDES, E. T. Investigação da sífilis congênita na microrregião de Sumaré, Estado de São Paulo, Brasil: desvelando a fragilidade do cuidado à mulher gestante e ao recém-nascido; Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 16, n. 3, 165-173. (2007).

CAPÍTULO 11

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA COVID-19 EM PUÉRPERAS NO ESTADO DO CEARÁ

Data de aceite: 01/05/2021

Ana Nery Melo Cavalcante
Universidade de Fortaleza – Doutoranda em Saúde Coletiva- Bolsista DPDI
http://lattes.cnpq.br/9397187853050l0

Ticiana Medeiros de Sabóia Arnez
Universidade de Fortaleza – Professora Doutora da graduação em Fonoaudiologia
http://lattes.cnpq.br/2439215695932020

Renata Parente de Almeida
Universidade de Fortaleza – Professora Doutora da graduação em Odontologia
http://lattes.cnpq.br/2098553620214047

Lohanna Valeska de Sousa Tavares
Faculdade de Medicina do ABC – Mestranda em Ciências da Saúde
http://lattes.cnpq.br/0596927415813174

Vanda Freire Belmino Costa
Hospital Distrital Gonzaga Mota de Messejana – Médica Especialista em Pediatra e Neonatologia
http://lattes.cnpq.br/7061983570712927

Surama Valena Elarrat Canto
http://lattes.cnpq.br/1831719709167448
Universidade de Fortaleza – Doutoranda em Saúde Coletiva- Bolsista DPDI

Rosa Lívia Freitas de Almeida
Universidade de Fortaleza – Professora Doutora da pós-graduação em Saúde Coletiva
http://lattes.cnpq.br/4590451122580622

RESUMO: Desde o início da pandemia de COVID-19, gestantes e puérperas foram considerados grupos de risco devido às alterações fisiológicas da gestação. São escassos os dados na literatura sobre o impacto clínico da COVID-19 nesse grupo populacional. Este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de COVID-19 em puérperas no Estado do Ceará. Foi realizado estudo epidemiológico descritivo que analisou as informações referentes aos cinco primeiros meses de incidência da COVID-19 no Estado do Ceará até 30/08/2020. Os dados foram obtidos de repositórios de dados abertos do governo do Estado do Ceará disponíveis no site https://integrasus.saude.ce.gov.br/. A análise dos casos diagnosticados e mortes provocadas pela COVID-19 em puérperas foi realizada através do SPSS versão 23. Os resultados foram expressos em valores absolutos e relativos. Até o dia 29/07/2020 haviam 535.387 casos notificados com COVID-19. Destes, 122 eram puérperas, no entanto, dez casos foram excluídos por não apresentar idade compatível com o período fértil, sendo analisados 112 casos. A idade média das puérperas foi de 28,5 anos. Em relação às comorbidades, a maioria, 8% dos casos, tinham doença cardiovascular. Quanto a evolução clínica, 8,9% foram à óbito e 53,6% evoluíram para cura. Em relação a necessidade de internamento, 91,1% casos foram internados, destes, 22,5% foram internados em UTI. A média de idade da ocorrência de óbito foi de 32,3 anos e 50% dos casos apresentavam outra comorbidade. A apresentação clínica da COVID-19 em puérperas no estado do Ceará apresentou elevadas taxas de gravidade e de mortalidade em relação à literatura mundial.

PALAVRAS - CHAVE: COVID-19. SARS-CoV-2. Puérperas. Apresentação clínica. Mortalidade.

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF COVID-19 IN PUERPERAS IN THE STATE OF CEARÁ

ABSTRACT: Since the beginning of the COVID-19 pandemic, pregnant women and women who have recently given birth were considered at risk due to the physiological changes of pregnancy. There is little data in the literature on the clinical impact of COVID-19 in this population group. This study aimed to analyze the occurrence of COVID-19 in puerperal women in the State of Ceará. A descriptive epidemiological study was carried out that analyzed the information referring to the first five months of incidence of COVID-19 in the State of Ceará until 08/30/2020. The data were obtained from open data repositories of the government of the State of Ceará available on the website https://integrasus.saude.ce.gov.br/. The analysis of diagnosed cases and deaths caused by COVID-19 in puerperal women was carried out using SPSS version 23. The results were expressed in absolute and relative values. As of 7/29/2020, there were 535,387 cases notified with COVID-19. Of these, 122 were puerperal women, however, ten cases were excluded for not having an age compatible with the fertile period, being analyzed 112 cases. The average age of the puerperal women was 28.5 years. Regarding comorbidities, the majority, 8% of cases, had cardiovascular disease. As for clinical evolution, 8.9% died and 53.6% progressed to cure. Regarding the need for hospitalization, 91.1% of cases were hospitalized, of these, 22.5% were admitted to the ICU. The mean age at which death occurred was 32.3 years and 50% of the cases had another comorbidity. The clinical presentation of COVID-19 in puerperal women in the state of Ceará showed high rates of severity and mortality in relation to the world literature.
KEYWORDS: COVID-19. SARS-CoV-2. Postpartum women. Clinical presentation. Mortality

INTRODUÇÃO

O ano de 2020 teve início com as notícias de um novo vírus, o sétimo coronavírus, causando uma epidemia na China, a partir de Wuhan, província de Hubei, seu epicentro. O vírus se disseminou rapidamente e foi considerado uma pandemia pela OMS no dia 11 de março de 2020 (WHO, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos ocorre, principalmente, por meio do contato com pessoas sintomáticas, em especial através das mãos não higienizadas, e pelo contato com gotículas respiratórias oriundas de pacientes infectados. A doença resultante desta infecção viral foi denominada COVID-19 (BRASIL, 2020).

As infecções virais são complicações comuns da gravidez, podendo causar desfechos desfavoráveis obstétricos e neonatais, como complicações cardiopulmonares ou cursar como infecção assintomática tanto para genitora e/ou concepto (FAN et al, 2020).

As manifestações clínicas da COVID-19 variam desde sintomas gripais leves, como tosse, febre, obstrução nasal/coriza, mialgia, dor em orofaringe até pneumonia grave, com a ocorrência da Síndrome da Angústia Respiratória Grave (SRAG). Esta se caracteriza pela presença de qualquer alteração clínica a seguir: presença de desconforto respiratório, aumento da frequência respiratória para idade, saturação de oxigênio menor que 95% em

ar ambiente ou hipotensão arterial (BRASIL, 2020).

Desde o início da pandemia da COVID-19, gestantes e puérperas foram consideradas grupos de risco de morbidade e mortalidade graves (MOLTENI et al, 2020), uma vez que durante a gestação ocorre aumento de consumo de oxigênio e diminuição da capacidade residual funcional pulmonar (FAN et al, 2020).

Durante a ocorrência de outras doenças causadas por outros coronavirus de estrutura semelhante ao SARS-CoV-2, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), foi observado mortes maternas, com taxas de mortalidade de até 25%, e, nos conceptos, nascimento de recém-nascidos prematuros e ocorrência de Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) (CHEN et al, 2020; SCHWARTZ, 2020).

Atualmente, são escassos os dados na literatura sobre o impacto clínico da COVID-19 nos aspectos maternos, fetais e placentários resultantes da COVID-19 (FAN, et al, 2020) e alguns estudos demostraram não haver desfecho materno ou perinatal desfavorável significativo (LONGARDT; WINKLER; PECKS, 2020; FAN et al, 2020).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de COVID-19 em puérperas no Estado do Ceará.

METODOLOGIA

Estudo epidemiológico descritivo analisou as informações referentes aos cinco primeiros meses de incidência da COVID-19 no Estado do Ceará de forma que a coleta finalizou em 30/08/2020. Os dados foram obtidos de repositórios de dados abertos do governo do Estado do Ceará disponíveis no site https://integrasus.saude.ce.gov.br/.. A análise dos casos diagnósticos e mortes provocadas pela COVID-19 em puérperas foi realizada através do SPSS versão 23. Os resultados foram expressos em valores absolutos e relativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro estado do Nordeste a notificar casos de COVID-19 foi o Ceará, em 15 de março, até o dia 29/07/2020 haviam 535.387 casos notificados com COVID-19. Destes, 122 eram puérperas, no entanto, dez casos não tinham idade compatível com a idade fértil das mulheres entre 10 e 49 anos (BRASIL, 2004) e foram excluídas, sendo analisados 112 casos.

A idade média das puérperas foi de 28,5 anos (DP 7,2; mínimo 16; máximo 49). Em relação às comorbidades, foram registrados asma, patologia renal e obesidade em um (0,9%) caso, além de imunodeficiência em dois (1,8%) casos, diabetes em sete (6,3%) casos e doença cardiovascular em 9 (8%) casos. A evolução clínica das puérperas foi a

seguinte: 10 (8,9%) foram a óbito, 60 (53,6%) evoluíram para cura e em 42 (37,5%) casos a informação não foi disponibilizada. Comparando com a evolução da população da mesma idade foi encontrado que 745 (0,2%) evoluíram para o óbito, 2064 (0,6%) foram curados e 344.491 (99,2%) não havia registro da informação.

Em relação a necessidade de internamento entre as puérperas, 102 (91,1%) casos foram internados, destes 23 (22,5%) casos foram internados em UTI, com informação sobre dia da alta em 4 casos e data de óbito em 6 casos. O intervalo entre início dos sintomas e o internamento foi em média de 6,7 dias (DP 7,0, mínimo 0; máximo 33).

A média de idade da ocorrência de óbito entre as puérperas foi de 32,3 anos (DP: 8,1; mínimo 16; máximo 40). Um percentual de 50% dos casos, apresentavam outra comorbidade: duas puérperas (20%) com doença cardiovascular, dois casos (20%) com diabetes 2 (20%) e um (10%) caso com obesidade. A informação da data de óbito estava disponível em 6 casos resultando em uma média de 16 dias entre a data de internamento em UTI e a data do óbito. O mês do óbito foi 1 caso em abril, 2 em maio e 3 em junho do ano de 2020.

Segundo estudo de coorte realizado no Reino Unido, Suécia e EUA mulheres grávidas e não grávidas positivas para SARS-CoV-2 apresentaram evolução igual em relação a gravidade da doença. A doença pulmonar preexistente foi mais intimamente relacionada à gravidade dos sintomas em mulheres grávidas hospitalizadas. Doenças renais, cardíacas e diabetes foram fatores de risco adicionais (MOLTENI et al, 2020).

Neste estudo, a taxa de mortalidade em puérperas foi de 8,9% e a taxa de mortalidade na população da mesma faixa etária foi de 0,2%, resultando em uma taxa de mortalidade em puérperas notificadas com COVID-19 44,5 vezes maior do que na população geral da mesma faixa etária. A taxa de mortalidade materna em estudo de coorte realizado no Irã foi de 5,3% (SCHWARTZ et al, 2020a) e em outro estudo realizado na China de um total de 38 gestantes diagnosticadas com COVID-19 não foi observado nenhum óbito materno (FAN et al, 2020; SCHWARTZ et al, 2020b).

A necessidade de internamento em UTI foi de 22,5% dos casos. De acordo com a análise uma série de 91 casos de mulheres com diagnóstico de COVID-19 na gestação e no puerpério 40 pacientes desenvolveram pneumonia, em sua maioria bilateral, com taxa de 46,3% de internação sendo que quatro (4,1%) necessitou de cuidados em UTI. Além disso, a obesidade e a origem latino-americana foram resultaram em fatores de risco (BARBERO et al, 2020). Assim sendo, comparando com outros estudos, foi encontrado taxa mais elevada de formas graves em relação à população geral e, igualmente, a obesidade correspondeu a uma das comorbidades para a evolução das formas graves da doença.

Ao analisar o município de residência dos casos notificados com COVID-19 em puérperas, foi observado que a maioria, 79 (70,5%) eram de municípios pertencentes a mesorregião da Grande Fortaleza. Em relação aos óbitos, a maioria, sete (70%) também residiam em municípios da grande Fortaleza.

CONCLUSÃO

A apresentação clínica da COVID-19 em puérperas no estado do Ceará apresentou elevadas taxas de gravidade e de mortalidade em relação à literatura mundial. É necessário a realização de mais estudos sobre o tema para determinar o prognóstico da infecção do SARS-CoV-2 em gestantes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a DPDI - Diretoria de Pesquisa Desenvolvimento e Inovação da Universidade de Fortaleza pelo financiamento.

REFERÊNCIAS

BARBERO, Patricia et al. SARS-CoV-2 in pregnancy: characteristics and outcomes of hospitalized and non-hospitalized women due to COVID-19. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1-7, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de **Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada**. 1. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CHEN, Huijun et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, v. 395, n. 10226, p. 809-815, 2020.

FAN, Cuifang et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry?. **Clinical infectious diseases**, 2020.

LONGARDT, Ann Carolin; WINKLER, Vincent Patrick; PECKS, Ulrich. SARS-CoV-2 and Perinatal Aspects. **Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie**, v. 224, n. 4, p. 181-186, 2020.

MOLTENI, Erika et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pregnant women: characterization of symptoms and syndromes predictive of disease and severity through real-time, remote participatory epidemiology. **medRxiv**, 2020.

SCHWARTZ, David A. et al. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1-10, 2020a.

SCHWARTZ, David A. et al. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. **Archives of pathology & laboratory medicine**, 2020b.

WHO. Surto de doença por coronavírus (COVID-19). Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> . Acessado em 15 de mai. de 2020.

CAPÍTULO 12

DEPRESSÃO PÓS-PARTO: UMA REALIDADE QUE MERECE ATENÇÃO

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 05/04/2021

Lívia Andrade Duarte
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/5826559193181218

Gabriela Fonseca Marçal
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/7715180672047221

Gabriela Nunes de Sousa
Centro universitário Atenas
Paravatu- Minas gerais
http://lattes.cnpq.br/7769775844429342

Geovanna Versiani De Britto Brandão
Centro Universitário Atenas
Paracatu -Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/2201040438042150

Matheus Garcia Ribeiro
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/3044141275930724

Daniel Vinicius Elói
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/4702945414481962

Ana Carla Pereira Oliveira
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/7554734604893472

Sara Moraes Borba
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/1356103791673019

Nicolli Bellotti de Souza
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/3877844583492624

RESUMO: A depressão pós-parto (DPP) trata-se de um transtorno psíquico puerperal causador de sentimentos negativos sobre a puérpera, o recém-nascido e as relações familiares. Essa patologia apresenta fatores de risco fisiopatológicos, emocionais e sociais determinantes para sua evolução. Além disso, existem divergências quanto ao tempo de aparecimento dos sintomas, tornando-a de difícil diagnóstico. Este trabalho tem como objetivos identificar os fatores de risco e sintomas da DPP e, assim, sugerir formas de prevenção que possam ser aplicadas no pré-natal e pós-parto. Foram selecionados artigos científicos pesquisados nas bases de dados SciELO e PubMed, usando como critérios de inclusão, trabalhos na língua portuguesa e espanhola, disponíveis na íntegra e os de exclusão, trabalhos publicados há mais de cinco anos. A prevalência da DPP está entre 10 a 20% das puérperas (GUIMARÃES et al., 2018). Essa variação se deve provavelmente ao uso de critérios diagnósticos e métodos diversos, bem como às diferenças econômicas e culturais entre os grupos estudados. O diagnóstico dessa patologia é complexo, pois os sintomas

apresentados são comuns no puerpério fisiológico. Dessa forma, trata-se de um quadro subdiagnosticado, mas que requer maior atenção, pois a sintomatologia inicial pode piorar e evoluir para outros transtornos psiquiátricos. Ademais, a DPP apresenta impacto negativo significativo sobre o recém-nascido, visto que é uma doença que limita as habilidades da mãe em relação aos cuidados necessários para com a criança. Portanto, não são apenas fatores intrínsecos à gestante os responsáveis pelo desenvolvimento da DPP, o meio social e a rede de apoio são determinantes nesse processo. Desse modo, é fundamental a realização do pré-natal para identificação dos fatores de risco, a assistência durante o parto, assim como a atuação da equipe de atenção básica no pós-parto, por meio da busca ativa de puérperas e formação de grupos de apoio voltados para elas.
PALAVRAS - CHAVE: Depressão pós-parto; Fatores de risco.

POSTPARTUM DEPRESSION: A REALITY THAT DESERVES ATTENTION

ABSTRACT: Postpartum depression (PPD) is a puerperal psychic disorder that causes negative feelings about the puerperal woman, the newborn and Family relationships. This pathology has pathophysiological, emotional and social risk factors that determine it's evolution. In addition, there are disagreements as to the time of onset of symptoms making it difficult to diagnose. The article objectives are to identify the risk factors and symptoms of PPD and, thus, suggest ways of prevention that can be applied in prenatal and postpartum. Scientific articles researched in the Scielo and Pubmed databases were selected, using the inclusion criteria, works in Portuguese and Spanish, available in full and those of exclusion, works published more than five years ago**.** The prevalence of PPD is between 10 to 20% of puerperal women (Guimaraes et al., 2018), This variation is probably due to the use of varied diagnostic criteria and methods, as well as to the economic and cultural diferences between the groups studied. The diagnosis of this pathology is complex, since the symptoms presented are common in he physiological puerperium. Thus, it is an underdiagnosed condition, but it requires more attention, as the initial symptoms can worsen and envolve to other psychiatric disorders. In addition, PPD has a significant negative impact on the newborn, as it's a disease that limits the mother's abilities in relation to the necessary care for the child. Therefore, it isn't only factors intrinsic to the pregnant woman that are responsible for the development of PPD, the social environment and the support network are decisive in this process. Thus, it is essential to carry out prenatal care to identify risk factors, assistance during childbirth, as well as the performance of the primary care team in the postpartum period, through the active search for puerperal women and the formation of a support group aimed a them.
KEYWORDS: Postpartum depression; Risk factors.

1 I INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é um problema de saúde pública no Brasil, devido à sua alta prevalência. O conceito de DPP não difere da depressão de forma geral quanto à sintomatologia, mas quanto ao período temporal em que ela acontece, o que tem sido tema de discussão, já que existem divergências quanto ao critério temporal do diagnóstico. A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-

10) considera seis semanas após o parto; a quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), por sua vez, considera da gestação até quatro semanas após o parto. A maioria dos trabalhos da área estabelece um prazo diferente, que se estende da gestação até um ano após o parto. Os danos gerados por essa intercorrência se estendem ao bebê e familiares, sendo necessário reforçar a prevenção e atuação da atenção básica durante o pré-natal e pós-parto, o que permitiria detectar os fatores predisponentes e realizar o diagnóstico precoce.

2 | OBJETIVOS

Identificar os fatores de risco e sintomas da DPP e, assim, sugerir formas de prevenção que possam ser aplicadas no pré-natal e pós-parto.

3 | METODOLOGIA

No período de outubro a novembro de 2020, foram selecionados sete artigos científicos pesquisados nas bases de dado SciELO e PubMed, usando como critérios de inclusão, trabalhos na língua portuguesa e espanhola, disponíveis na íntegra e os de exclusão, trabalhos publicados há mais de cinco anos.

4 | REVISÃO DE LITERATURA

Os fatores predisponentes da DPP permeiam a esfera biopsicossocial. Gravidez não planejada, tentativa de aborto, pouco suporte familiar, baixa renda, gestante menor de 18 anos e baixa escolaridade estão relacionados diretamente com o desenvolvimento de DPP (DE SOUZA et al., 2020). Ademais, puérperas com quadros depressivos anteriores possuem risco 50% maior de desenvolverem essa patologia (HARTMANN et al., 2017). Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), fatores como eclâmpsia, hiperêmese gravídica, prematuridade ou uso de fórcipe exercem importante influência sobre a ocorrência de DPP. A sintomatologia, por sua vez, inclui sentimento de culpa, adinamia, alterações do sono, perda de concentração, ideias obsessivas ou supervalorizadas e pensamentos suicidas. Há muitos paradigmas de que esses sintomas são fisiológicos do puerpério, o que dificulta o diagnóstico e trazem consequências negativas para a mãe e todo o contexto familiar. Ao diagnosticar a DPP é importante diferenciá-la do baby blues e da psicose puerperal. A diferença entre a DPP e o baby blues é a intensidade e a gravidade dos sintomas, sendo que o último pode ter uma intensificação e evoluir para a DPP se durar mais que 14 dias, configurando um fator de risco para a mesma. A psicose puerperal, por sua vez, é a alteração psiquiátrica mais grave e rara do puerpério, caracterizada por delírios, alucinações, confusões, ideação suicida e infanticida, sendo sintomas depressivos e de mania. Nesse contexto, é importante avaliar o

quadro clínico da paciente e diagnosticar corretamente, visto que a DPP é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a quarta causa específica de incapacidade social. Comparativamente com outras doenças durante os anos 1990, a previsão para 2020 é de que ela será a segunda causa de incapacidade em países desenvolvidos e a primeira nos países em desenvolvimento.

5 | CONCLUSÃO

Portanto, são imprescindíveis o suporte familiar e a atuação de equipes multiprofissionais no pré-natal e puerpério, a fim de identificar os fatores de risco e oferecer acolhimento à puérpera. No âmbito da atenção básica, é de suma importância a criação de processos educativos contínuos, realizados por meio da formação de grupos de apoio entre gestantes, puérperas, médicos, psicólogos e enfermeiros, com o intuito psicoprofilático de conhecer os sintomas, minimizar os fatores predisponentes e criar vínculos de confiança para debaterem sobre suas inseguranças. Além disso, a busca ativa de puérperas pelas agentes comunitárias de saúde é fundamental para realização do diagnóstico precoce e inclusão das mesmas na rede de apoio.

REFERÊNCIAS

BRUM, Evanisa Helena Maio de. **Depresión posparto: discutiendo el criterio temporal del diagnóstico**. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, v. 17, n. 2, p. 92-100, 2017.

CESARIO, Rafaella Pinheiro; GOULART, Daniel Magalhães. **Depressão pós-parto para além do diagnóstico: representações sociais e subjetividade.** Revista Subjetividades, v. 18, n. 1, p. 79-91, 2018.

DA SILVA, Cristina Rejane Alves et al. **DEPRESSÃO PÓS-PARTO: A IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO PRECOCE E INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, v. 3, n. 1, 2019.

DE SOUZA, Evellyn Ribeiro; ARAÚJO, Darcleane; DE PASSOS, Sandra Godoi. **FATORES DE RISCO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO: REVISÃO INTEGRATIVA**. Revista JRG De Estudos Acadêmicos, v. 3, n. 7, p. 463-474, 2020.

DONELLI, Tagma Marina Schneider et al. **Sintomas psicofuncionais e depressão materna: um estudo qualitativo.** PsicoUSF. Bragança Paulista. Vol. 23, n. 1 (jan./mar. 2018), p. 59-70, 2018.

GUIMARÃES, Eder Cardoso et al. **REVISÃO DAS INTERVENÇÕES FRENTE AOS FATORES PREDISPONENTES À DEPRESSÃO PÓS-PARTO.** REVISTA DE TRABALHOS ACADÊMICOS-UNIVERSO–GOIÂNIA, 2018.

HARTMANN, Juliana Mano; MENDOZA-SASSI, Raul Andrés; CESAR, Juraci Almeida. **Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados.** Cadernos de Saúde Pública, v. 33, p. e00094016, 2017.

CAPÍTULO 13

EFICÁCIA DA TERAPIA DE ATIVAÇÃO BARORREFLEXA, DESNERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL E PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO RESISTENTE / REFRATÁRIA: REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 12/03/2021

Letícia Curt de Brito
Universidade de Ribeirão Preto, Curso de Fisioterapia
Ribeirão Preto – SP
http://lattes.cnpq.br/7729931204933290

Marina de Toledo Durand
Universidade de Ribeirão Preto, Curso de Fisioterapia
Ribeirão Preto – SP
http://lattes.cnpq.br/5370447008065364
https://orcid.org/0000-0002-5625-4662

RESUMO: A hipertensão arterial (HA) é um problema de saúde pública global. Quando a pressão arterial (PA) não é controlada, mesmo com a utilização de diversos medicamentos anti-hipertensivos, o diagnóstico de HA resistente (HAR) ou refratária (HARf) é estabelecido. Assim, outros tratamentos demandam an**á**lises como, terapia de ativação barorreflexa (TAB), desnervação simpática renal (DSR) e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de revisão da literatura, a eficácia da TAB, DSR e CPAP no controle da PA em pacientes com HAR/HARf. Foram realizadas consultas nas bases de dados PubMed, LiLacs e SciELO, utilizando as palavras-chave "hipertensão resistente", "hipertensão refratária", "terapia de ativação barorreflexa", "desnervação simpática renal", "pressão positiva contínua nas vias aéreas" e seus descritores em inglês. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, ensaios clínicos e estudos observacionais. Foram excluídos estudos não disponíveis na íntegra e que não abordaram o tema ou que não tenham sido realizados em pacientes com HAR/HARf. A maioria dos estudos observou que as três abordagens promoveram reduções na PA. A TAB e DSR diminuíram significativamente a PA. Na TAB a presença de outras doenças cardiovasculares (DC), além do dispositivo e eletrodo utilizados, influenciaram na queda da PA. Na DSR, o tipo de ablação, equipamento e procedimento realizado também interferiram no controle da PA. O CPAP reduziu a PA, porém não de forma significativa. Entretanto, é importante destacar que mesmo reduções mínimas na PA contribuem para a diminuição do risco de DC. Conclui-se que a TAB, DSR e CPAP auxiliam no controle da PA em pacientes com HAR/HARf, sendo que a TAB e DSR parecem ser mais eficazes. Apesar do CPAP não apresentar efeito expressivo na PA ele deve ser considerado por ser um tratamento não invasivo.

PALAVRAS - CHAVE: Hipertensão resistente. Hipertensão refratária. Terapia de ativação barorreflexa. Desnervação simpática renal. Pressão positiva contínua nas vias aéreas.

EFFECTIVENESS OF BAROREFLEX ACTIVATION THERAPY, RENAL SYMPATHETIC DENERVATION, AND CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN THE CONTROL OF RESISTANT / REFRACTORY HYPERTENSION: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Arterial hypertension is a global public health problem. When there is no regulation of blood pressure (BP) using various medications, a diagnosis of resistant hypertension (RH) or refractory hypertension (RfH) occurs. Thus, other treatments require analyzes such as baroreflex activation therapy (BAT), renal sympathetic denervation (RSD) and continuous positive airway pressure (CPAP). The aim of this study was to analyze, by means of a literature review, the effectiveness of BAT, RSD and CPAP in controlling BP in patients with RH/RfH. Bibliographic consultations were carried out in the PubMed, LiLacs and SciELO databases, using keywords: “resistant hypertension”, “refractory hypertension”, “baroreflex activation therapy”, “renal sympathetic denervation”, “continuous positive airway pressure” and their descriptors in English. Studies published in the last 5 years, in Portuguese and English languages, clinical trials and cross-sectional studies were included. Studies that were not fully available, not address this topic or not performed on patients with RH or RfH were excluded. Most studies have found that the three approaches promoted reductions in BP. BAT and RSD significantly decreased BP. In BAT, the presence of other cardiovascular diseases (CD), besides the device and electrode used, influenced the drop in BP. In RSD, the type of ablation, equipment and procedure performed interfered the BP control. CPAP reduced BP, although not significantly. However, it’s important to highlight even minimal reductions in BP contribute to a decrease in the risk of CD. It is concluded that BAT, RSD and CPAP help to control BP in patients with RH or RfH, being BAT and RSD more effective. Although CPAP does not have a significant effect on BP, it should be considered as it is a non-invasive treatment.

KEYWORDS: Resistant hypertension. Refractory hypertension. Baroreflex activation therapy. Renal sympathetic denervation. Continuous positive airway pressure.

1 I INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das doenças cardiovasculares (DC) mais prevalentes na população sendo considerada um problema de saúde pública global. Entretanto, apesar de existir diversos fármacos anti-hipertensivos, há casos em que o tratamento medicamentoso não é eficaz no controle da pressão arterial (PA), causando a HA resistente (HAR) ou refratária (HARf). A HAR caracteriza-se por níveis elevados da PA mesmo com o uso de 3 anti-hipertensivos de classes distintas, mas com ações sinérgicas, ou quando a PA só permaneça controlada com 4 ou mais medicamentos, desde que tenha um diurético tiazídico em ambos os casos. Já na HARf, a PA mantém-se elevada com 5 ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético tiazídico de longa ação e um antagonista mineralocorticoide, sendo um fenótipo mais grave (MACEDO, C.; ARAS JUNIOR; MACEDO, I., 2020).

Sabendo-se que reduções mínimas na PA contribuem para diminuição do risco

de DC, torna-se relevante estudar os tratamentos disponíveis para esses tipos de HAS, a fim de compreender como essas terapias atuam no controle da PA. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a eficácia da terapia de ativação barorreflexa (TAB), desnervação simpática renal (DSR) e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no controle da PA em pacientes com HAR ou HARf.

2 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, a qual foi realizada por consultas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LiLacs e SciELO e referências obtidas dos artigos analisados. As palavras-chave utilizadas foram: “hipertensão resistente”, “hipertensão refratária”, “terapia de ativação barorreflexa”, “desnervação simpática renal”, “pressão positiva contínua nas vias aéreas”, e os respectivos descritores em inglês: *“resistant hypertension”, “refractory hypertension”, “baroreflex activation therapy”, “renal sympathetic denervation”, “continuous positive airway pressure”.* Foram incluídos estudos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, ensaios clínicos, estudos observacionais transversais e longitudinais realizados em pacientes com HAR ou HARf. Foram excluídos estudos não disponíveis na íntegra, em outros idiomas, referências que não abordem o tema estudado e estudos que não tenham sido realizados em pacientes com HAR ou HARf.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca dos artigos nas bases de dados, foram encontrados 89 estudos, dos quais apenas 1 foi excluído por ser duplicado e 34 foram excluídos após leitura do título e resumo, pois não estavam de acordo com critérios de inclusão. Dos 54 artigos restantes, os textos completos foram avaliados e 22 foram excluídos por não por não atenderem ao objetivo do estudo. Ao final, esta revisão foi realizada utilizando-se 32 artigos, sendo que 5 estudos utilizaram a TAB, 25 estudos usaram a DSR e 2 estudos utilizaram o CPAP.

Observou-se que as três abordagens foram capazes de reduzir a PA tanto em pacientes com HAR como com HARf, contribuindo para a diminuição do risco de DC. Alguns estudos também apontaram redução na polifarmácia utilizada pela maioria da população idosa, geralmente a partir de 3 meses após realização dos procedimentos.

A tabela 1 descreve os dados extraídos dos estudos que realizaram a intervenção com a TAB em pacientes com HAR/HARf.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Wallbach et al., 2019	Observacional longitudinal prospectivo	N = 60 com HAR (57% homens). Idade = 59 ± 11 anos. Anti-hipertensivos = 7 (6–8).	**Equipamento:** Barostim Neo (unilateral). **Estimulação:** amplitude de pulso de 1–20 mA, largura de pulso de 15–500 μs e frequência de 10–100 pulsos/s. **Avaliação:** por 2 anos.	Redução da PA de consultório e de 24 horas e dos medicamentos anti-hipertensivos [mediana de 5 (4-6)]. Em um subgrupo de 19 pacientes (32%) que tinham histórico de DSR realizada pelo menos 6 meses antes do implante do Neo a PA ainda não estava controlada.
Lipphardt et al., 2019	Observacional longitudinal prospectivo	N = 42 com HAR (20 homens). Idade = 57±12 anos. Anti-hipertensivos = 7 (3-9).	**Equipamento:** Barostim neo (unilateral) **Estimulação:** programados individualmente. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de consultório e de 24horas. A medicação foi reduzida em 12 pacientes (29%). No total, apenas 27 pacientes foram classificados como respondedores ao tratamento (64%).
Spiering et al., 2017	Ensaio clínico	N = 30 com HAR (50% homens). Idade = 52 ± 12 anos. Anti-hipertensivos = 4,4 (1-4).	**Equipamento:** MobiusHD (unilateral) **Estimulação:** não consta. **Avaliação:** 7 dias e 1, 3 e 6 meses após a alta, até 3 anos.	Redução da PAS e PAD de consultório em todos os momentos avaliados. Após 6 meses, a PAM de 24 horas foi reduzida. O número mediano de anti-hipertensivos foi reduzido (-0,50). Foram detectados eventos adversos em 4 pacientes (13%).
de Leeuw et al., 2017	Ensaio clínico randomizado e controlado	N = 383 com HAR (maioria homens e brancos). Idade = 53 ± 10 anos. Anti-hipertensivos = 5.	**Equipamento:** Rheos primeira geração (unilateral ou bilateral). **Estimulação:** ajustados individualmente **Avaliação:** 143 pacientes por 5 anos e 48 por 6 anos.	Redução da PAS e PAD. Em aproximadamente 25% dos pacientes, a mediana do número de medicamentos diminuiu (de 6 para 3). O efeito da TAB foi maior que a média em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca e menor que a média em pacientes com HSI.
Wallbach et al., 2016	Observacional longitudinal prospectivo	N = 44 com HAR (48% homens). Idade = 57±12 anos. Anti-hipertensivos = 6,5 ± 1,5	**Equipamento:** Barostim neo (unilateral). **Parâmetros de estimulação:** A amplitude de pulso foi de 5,7 ± 1,1 - 6,8 ± 2,3 mA. A largura e a frequência de pulso foram de 78 ± 57 - 129 ± 94 μs, e de 44 ± 9 - 48 ± 13 pulsos/s, respectivamente. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de 24 horas e da PAD de consultório. Em 34 de 44 pacientes (77%), a PAS de consultório caiu ≥ 10 mmHg. O número de medicamentos anti-hipertensivos foi reduzido (6,0 ± 1,8).

Tabela 1 – Principais características dos estudos que utilizaram a terapia de ativação barorreflexa (TAB) para redução da pressão arterial (PA) em hipertensos resistentes (HAR) ou refratários (HARf).

DSR: Desnervação simpática renal; HAR: Hipertensão arterial resistente; HSI: Hipertensão sistólica isolada; PA: Pressão arterial; PAD: Pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; PAS: Pressão arterial sistólica; TAB: Terapia de ativação barorreflexa.

A TAB vem se mostrando uma estratégia promissora, uma vez que é uma técnica reversível, ou seja, o aparelho pode ser desligado a qualquer momento em casos de piora da doença de base. Entretanto, é importante destacar que apesar da possibilidade de reversão da técnica, eventos adversos, como hipotensão, agravamento da hipertensão, claudicação intermitente e infecção da ferida, foram descritos por Spiering et al. (2017).

Dos estudos que utilizaram o equipamento Barostim neo eletrodo unilateral e que avaliaram os pacientes por 6 meses ou 2 anos, foi observado redução da PA de 24 horas, de consultório e dos medicamentos anti-hipertensivos (LIPPHARDT et al., 2019; WALLBACH et al., 2016; 2019). No entanto, Wallbach et al. (2019) observaram que pacientes que já haviam realizado DSR tiveram menor queda da PA de 24 horas no 6° mês de TAB.

Utilizando equipamentos diferentes e com eletrodo unilateral ou bilateral, de Leeuw et al. (2017) e Spiering et al. (2017) também demonstraram redução da PAS e PAD de consultório, de 24 horas e dos medicamentos anti-hipertensivos em pacientes com HAR por até 6 anos de TAB. Ademais, interessantemente, de Leeuw et al. (2017) observaram que o efeito da TAB foi maior que a média em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca e menor em pacientes com hipertensão sistólica isolada (HSI).

Outra abordagem bastante utilizada nos últimos 5 anos em estudos envolvendo pacientes com HAR ou HARf foi a DSR. Esta técnica tem se mostrado cada vez mais promissora, uma vez que conta com a possibilidade do uso de diversos equipamentos (Symplicity Flex e Spyral e EnligHTN) e os procedimentos de ablação podem ser realizados de duas maneiras, por radiofrequência ou por ultrassom (FENGLER et al., 2019a; 2019b). A tabela 2 descreve os dados dos estudos que realizaram essa intervenção.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Fengler et al., 2019a	Ensaio clínico randomizado e controlado	N = 120 com HAR (n=61 com HSI; n=59 com HC; 69% homens). Idade = 63,5 ± 9,4 anos. Anti-hipertensivos = 5,0 ± 1,4.	**Equipamento** Symplicity Spyral (radiofrequência) ou Paradise (ultrassom) multipolar. **Avaliação:** por 3 meses.	Redução da PA menos pronunciada nos indivíduos com HSI em comparação aos com HC submetidos a ablação por radiofrequência e por ultrassom das artérias renais principais. Após o ajuste para os valores basais de PA e idade, não ocorreu diferença significativa na queda da PA entre HSI e HC independentemente do tratamento de DSR.
Fengler et al., 2019b	Ensaio clínico randomizado e controlado	N = 120 com HAR (69% homens) Idade = 64 ± 9 anos. Anti-hipertensivos = 5,0 ± 1,4.	**Equipamento:** Symplicity Spyral (radiofrequência) ou Paradise (ultrassom) multipolar **Avaliação:** por 3 meses	Redução da PAS e PAD diurna. Maior redução da PAS noturna no grupo ultrassom comparado ao grupo ablação por radiofrequência combinada dasprincipais artérias renais, ramos laterais e acessórios. O uso de anti-hipertensivos foi semelhante entre os grupos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Warchol-Celinska et al., 2018	Ensaio clínico prospectivo randomizado	N = 60 com HAR e AOS (DSR: n = 30; Controle: n = 30; 48 homens) Idade = 55,9 ± 9,4 (DSR) e 54,5 ± 9,2 anos (controle). Anti-hipertensivos = DSR 5 (4,75 – 6) e controle 4 (4 – 5).	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de consultório no grupo DSR aos 3 e 6 meses. Redução da severidade clínica da AOS no grupo DSR. Por causa dos níveis elevados de PA, após a visita de 3 meses, a terapia anti-hipertensiva foi intensificada em 2 pacientes no grupo DSR e em 5 pacientes no grupo controle.
Lauder et al., 2018	Ensaio Clínico	N = 150 com HAR (58% homens). Idade = 63,8 ± 9,7 anos. Anti-hipertensivos = 5,4 ± 1,3.	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PA de consultório e de 24 horas. Pacientes com pelo menos uma artéria renal principal ≤ 4 mm de diâmetro tiveram redução mais significativa da PAS de consultório e de 24 horas do que os com calibre maior dos vasos.
Stoiber et al., 2018	Ensaio clínico prospectivo multicêntrico	N = 65 com HAR (HSI, n=28; 72% homens). Idade = 64,4 ± 9,6 anos. Anti-hipertensivos = 4,6 ± 1,6.	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de consultório e melhora na distensibilidade aórtica principalmente em jovens e pacientes que responderam a DSR.
Ott et al., 2018	Obervacional Longitudinal Coorte	N = 94 com HAR (60 homens). Idade = 65,0 ± 11 anos. Anti-hipertensivos = 5,5 ± 1,6.	**Equipamento:** não consta. **Avaliação:** por 3, 6 e 12 meses.	Redução da PAS e PAD de consultório, PA braquial e central de 24 horas aos 3 meses, com efeito ainda mais significativo aos 6 e 12 meses.
de Beus et al., 2017	Ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico	N = 91 com HAR (53% homens) Idade = média de 62 anos. Anti-hipertensivos = 3,8 ± 1,4	**Equipamento:** Symplicity Flex ou EnligHTN de radiofrequência **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de 24 horas e de consultório após 6 meses.
Ott et al., 2017	Observacional prospectivo	N=41 com HAR (34 homens) Idade = 61,0 ± 9,2 anos Anti-hipertensivos = 6,0 (5,0 – 7,0)	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PA de consultório e de 24 e na PAS e PAD diurna. Não houve mudanças no conteúdo de Na+ no tecido muscular e pele.
Worthley et al., 2017	Ensaio clínico prospectivo, multicêntrico e não randomizado	N = 39 pacientes com HAR (62% sexo masculino) Idade = média 63 anos. Anti-hipertensivos = não consta.	**Equipamento:** EnligHTN de radiofrequência multi-eletrodo. **Avaliação:** por 24 meses.	Redução da PA de consultório e de 24 horas em todos os períodos analisados (meses 1, 3, 6, 12, 18 e 24). Até 6 meses, 15 pacientes (41%) alteraram os medicamentos anti-hipertensivos, sendo que 9 reduziram o número ou doses e 6 aumentaram.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Hoogerwaard et al., 2017	Observacional longitudinal	N=26 com HAR (grupo I com escore baixo de cálcio n=7, 86% homens; II intermediário escore n=13, 61,4% homens; III elevado escore n=6, 86% homens). Idade=53,6 ± 6,9 (I), 60,5 ± 8,9 (II), 69,3 ± 5,4 (III) Anti-hipertensivos = 4,3 ± 2,1	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	A diferença na resposta da PAS de 24 horas entre os 3 grupos foi -9 ± 12, -6 ± 12, -12 ± 10 mmHg, respectivamente. Além disso, o declínio da PAD de 24 horas e PAS e PAD de consultório não foi significativamente diferente entre os grupos. Dos 26 pacientes, 16 (61,5%) responderam ao tratamento.
Fengler et al., 2017	Ensaio clínico	N=50 com HAR (82% homens) (n= 25, DSR por radiofrequência sem sucesso antes). Idade = 63,9 ± 8,4 anos Anti-hipertensivos = 5,4 ± 1,4	**Equipamento:** Paradise por balão (ultrassom sob irrigação com água) **Avaliação:** por 3 meses.	Após 3 meses, 31 pacientes foram respondedores (queda > 5 mmHg da PA média diurna), enquanto que 19 não mostraram uma resposta de PA suficiente. A queda média na PAS foi maior nos tratados pela 1ª vez. A medicação anti-hipertensiva permaneceu estável em 90% dos pacientes, foi reduzida em 2 e aumentada em 3.
Daniels et al., 2017	Ensaio clínico de coorte prospectivo.	N = 20 com HAR (85% homens) Idade = 55 ± 9 anos Anti-hipertensivos = 5,5 ± 0,9.	**Equipamento:** Symplicity Spyral e Symplicity Flex de radiofrequência **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAM, PAS e PAD de consultório e a de 24 horas. Não houve diferença significativa na queda de PA entre os cateteres.
Rosa et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, controlado, prospectivo e multicêntrico	N = 106 com HAR (n=52 DSR, 77% homens), (n=54 espironolactona, 63% homens) Idade = 56 ± 12 (DSR), 59 ± 9 (espironolactona). Anti-hipertensivos = 5,1 ± 1,2 (DSR) 5,4 ± 1,2 (espironolactona).	**Equipamento:** Symplicity Renal Denervation System Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 2 anos.	Redução semelhante e comparável na PAS de consultório e de 24 horas após DSR e adição de espironolactona. O número de medicamentos anti-hipertensivos não diferiu entre os grupos e ainda aumentou significativamente após a adição de espironolactona.
Pekarskiy et al., 2017	Ensaio clinico, randomizado, controlado e duplo-cego	N = 51 pacientes com HAR (40% homens) Idade = 54,7 ± 8,2 anos (grupo distal), 56,7 ± 9,1 anos (grupo convencional). Anti-hipertensivos = 4,1 ± 0,9 (distal), 4,2 ± 0,9 (convencional).	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. DSR distal ou convencional (restrito à artéria renal principal). **Avaliação:** por 6 meses.	O grupo que realizou o tratamento distal teve uma diminuição significativamente maior na PAS de 24 horas em comparação com o grupo tratado convencionalmente.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
de la Sierra et al., 2016	Ensaio clínico randomizado, controlado e prospectivo	N=24 com HAR (15 homens) tratados com DSR (n = 11) ou com 50 mg de espironolactona (n = 13) Idade = 64 ± 7 anos Anti-hipertensivos ≥ 3	**Equipamento:** não consta **Avaliação:** por 6 meses.	A espironolactona foi superior na redução da PAS e PAD diurna e PAS noturna quando comparada à DSR. Em contraste, a DSR reduziu a variabilidade da PAD.
Šochman; Bürgelová; Peregrin, 2016.	Observacional longitudinal prospectivo	N = 7 pacientes com HARf (5 homens). Idade = 64,9 anos. Anti-hipertensivos = 5.	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 3, 6 e 12 meses, na maioria até 20 meses.	Redução da PAS (pelo menos 15 mmHg) e PAD em 6 pacientes após 6 meses recebendo as mesmas ou menores doses de anti-hipertensivos. Apenas 1 paciente apresentou curso diferente devido à sofrimento psicológico/emocional específico.
Mathiassen et al., 2016	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego.	N=69 com HAR (DSR n=36, 75% homens; fictício n = 33, 73% homens) Idade = 54,3 ± 7,8 (DSR) e 57,1 ± 9,6 anos (SHAM). Anti-hipertensivos = 6,9 ± 2,9 (DSR) e 6,8 ± 2,5 (SHAM).	**Equipamento:** Simplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Reduções semelhantes na PAS diurna de 24 horas em 3 e 6 meses nos dois grupos quando comparado com a linha de base. O uso médio de anti-hipertensivos em 3 meses foi igual.
Chen et al., 2016	Ensaio clínico randomizado e controlado	N=47 com HAR, ablação completa (n=23, 76,2% homens) ou proximal das artérias renais (n=24, 73,7% homens) Idade=47,4±10,13(completa) e 49,8 ± 9,3 (proximal). Anti-hipertensivos = 4,5 ± 0,3 (completa) e 4,5 ± 0,7 (proximal).	**Equipamento:** não consta. Ablação completa ou proximal por radiofrequência **Avaliação:** por 12 meses da PA de consultório e por 6 meses da PA de 24 horas.	Redução da PA de consultório em 6 e 12 meses tanto no grupo de ablação completa quanto no de ablação proximal. A queda na PAS e PAD de 24 horas foram significativamente menores do que a queda na PA de consultório. DSR proximal tem um perfil de eficácia e segurança semelhante em comparação a de comprimento total.
Kario et al., 2016	Ensaio clínico randomizado e controlado	N=535 com HAR, (DSR n= 364, sendo 94 com AOS, 63 homens; Controle n= 171, sendo 54 com AOS, 41 homens) Idade = 56,1 ± 10,4 (DSR e AOS) e 52,2 ± 10,5 (controle e AOS).	**Equipamento:** não consta. **Avaliação:** por 6 meses.	Maior redução da PAS de consultório em indivíduos com AOS submetido a DSR quando comparado com o grupo controle. Não houve diferença entre indivíduos sem AOS submetidos a DSR ou controles. Os indivíduos com AOS pareceram responder melhor à DSR.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Ricke et al., 2015	Ensaio clínico	N= 11 com HAR (7 homens) Idade = 61 ± 11 anos Anti-hipertensivos = 6,7 (5–8)	**Equipamento:** não consta. 8 ml de etanol 95% e 2 ml de contraste iodo para cada lado **Avaliação:** 4 semanas, 3 e 6 meses.	Redução da PAS de consultório em todas as visitas, enquanto que a PAS de 24 horas diminuiu apenas na avalição de 3 meses. A exclusão de 5 pacientes que falharam na DSR revelou diminuição mais pronunciada da PAS de 24 horas.
Tsioufis et al., 2015a	Ensaio clínico	N = 46 com HAR (67% homens). Idade = 60 ± 10 anos Anti-hipertensivos = 4,7 ± 1,0.	**Equipamento:** EnligHTN™ multieletrodo St. JudeMedical **Avaliação:** 6, 12, 18 e 24 meses.	Redução na PA de consultório, de 24 horas e domiciliar após 24 meses. O número de anti-hipertensivos permaneceu estável.
Miroslawska et al., 2015	Ensaio clínico	N=23 com HAR (18 homens). Idade = 53 ± 8,4 anos Anti-hipertensivos = 4,8 ± 1,1	**Equipamento:** Symplicity Catheter System Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAS e PAD de consultório e de 24 horas. Em 11 pacientes o número de anti-hipertensivos foi reduzido para 4,2 ± 1,2.
Tsioufis et al., 2015b	Ensaio clínico randomizado e controlado	N=43 com HAR tratados com DSR (n=31, 61,3% homens) ou controle (n=12, 66,7% homens) Idade= 61,1 ± 10 (DSR) e 58 ± 8,9 (controle). Anti-hipertensivos = 4,5 ± 0,88 (DSR) e 4,2 ± 0,86 (controle)	**Equipamento:** EnligHTN múltiplos eletrodos **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PA de consultório e a PA de 24 horas após 6 meses. Os índices de variabilidade da PA de curto prazo não foram alterados. O número de medicamentos anti-hipertensivos não foi alterado em ambos os grupos.
Ewen et al., 2015	Ensaio clínico randomizado e controlado	N = 126 pacientes com HAR (55% homens, n= 63 com HSI e n = 63 com HC). Idade = 66,7 ± 8,4 anos Anti-hipertensivos = 5,1 ± 1,1.	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 12 meses.	Redução na PAS e PAD de consultório e de 24 horas em 3, 6 e 12 meses, porém com maior queda naqueles com HC. A taxa de pacientes que não responderam a DSR após 6 meses foi de 37% em HSI e 21% em HC
Ziegler et al., 2015	Observacional prospectivo	N=24 HAR (46%homens) Idade = 78,3 ± 2,98 anos Anti-hipertensivos = 4,3 ± 1,4	**Equipamento:** Symplicity Flex de radiofrequência mono-eletrodo. **Avaliação:** por 6 meses.	Redução da PAM de consultório e de 24 horas em 17 pacientes. Os medicamentos anti-hipertensivos foram reduzidos em 9 pacientes.

Tabela 2 – Principais características dos estudos que utilizaram a desnervação simpática renal (DSR) para redução da pressão arterial (PA) em hipertensos resistentes (HAR) ou refratários (HARf).

AOS: Apneia obstrutiva do sono; DSR: Desnervação simpática renal; HARf: Hipertensão arterial refratária; HAR: Hipertensão arterial resistente; HC: Hipertensão combinada; HSI: Hipertensão sistólica isolada; PA: Pressão arterial; PAD: Pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; PAS: Pressão arterial sistólica.

De acordo com o estudo de Fengler et al. (2019a), independentemente do procedimento de DSR, por radiofrequência ou ultrassom, não existe diferença significativa na queda da PA nos hipertensos resistentes com hipertensão sistólica isolada ou combinada. Por outro lado, Fengler et al. (2019b) notaram que a queda da PAS, em especial a noturna, foi maior nos hipertensos resistentes que foram submetidos à ablação com ultrassom comparado aos por radiofrequência. Em estudo prévio, Fengler et al. (2017) destacou que pacientes que receberam ablação por ultrassom pela primeira vez apresentaram maior efeito hipotensor do que àqueles que haviam realizado anteriormente por radiofrequência sem sucesso. Já em relação ao local de ablação, Pekarskiy et al. (2017) observaram que pacientes com HAR submetidos a ablação distal apresentaram quedas maiores na PA quando comparados aos restritos à artéria renal principal. Isto ocorre pelo fato de que a maioria das fibras nervosas renais se distanciam do lúmen proximal e tornam-se disponíveis para tratamento endovascular principalmente na porção distal do vaso.

Alguns estudos também compararam a técnica DSR com a adição do diurético espironolactona na diminuição dos níveis de PA. Rosa et al. (2017) observaram reduções semelhantes na PA com as duas intervenções, porém com aumento da medicação anti-hipertensiva nos pacientes tratados com espironolactona ao longo do estudo. Por outro lado, de la Sierra et al. (2016) mostraram que o tratamento da HAR com espironolactona foi mais eficaz que a DSR na redução da PA ambulatorial de 24 horas. Entretanto, a variabilidade da PA foi menor em pacientes submetidos a DSR, o que indica um potencial preventivo, além da redução da PA, em indivíduos com HAR ou HARf.

Pacientes com HAR ou HARf muitas vezes também apresentam outras patologias associadas, como a apnéia obstrutiva do sono (AOS). Kario et al. (2016) estudaram o efeito da DSR em pacientes com HAR que, além de hipertensos, também apresentavam a AOS. Neste estudo os pacientes hipertensos com AOS submetidos a DSR apresentaram maior redução da PA em comparação aos hipertensos sem AOS. Esses autores concluíram que pacientes com AOS pareceram responder melhor à DSR, mas essa hipótese requer melhor investigação.

Pacientes com AOS além da HAR e HARf, que geralmente são consequência da própria apneia, muitas vezes fazem uso do CPAP. Sendo assim, nós também avaliamos o efeito do CPAP no tratamento da HAR e HARf e os dados extraídos dos estudos estão descritos na tabela 3.

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra	Intervenção	Resultados principais
Navarro-Soriano et al., 2019	Ensaio clínico randomizado e controlado	N=194 com HARf (n=42) ou HAR (n=152) Idade = 61,1 ± 8,3 (HARf, CPAP), 56,7 ± 9 (HARf, controle), 57 ± 9,7 (HAR, CPAP) e 58,6 ± 9,7 (HAR, controle) Anti-hipertensivos = 5 (5–6) (HARf), 3 (3–4) (HAR).	**Utilização:** média de 5,2 (1,6) horas nos pacientes com HARf e 5,02 (2,0) nos com HAR **Avaliação**: por 3 meses.	Redução da PA de 24 horas mais acentuadamente em pacientes com HARf quando comparado aos pacientes com HAR. A maior redução observada foi no período noturno em indivíduos com HARf.
Muxfeldt et al., 2015	Ensaio clínico randomizado e controlado	N=117 com HAR e AOS (CPAP n=57, controle n=60, 39,8% homens). Idade = 60,5 ± 8,2 Anti-hipertensivos=5	**Utilização:** mediana de 4,8 horas por noite. 15 pacientes (26%) <4 horas por noite, incluindo 5 que interromperam no 1° mês devido à má adaptação. **Avaliação**: por 6 meses.	Não houve diferença nos níveis de PA, nem na queda noturna da PA entre os grupos CPAP e controle. O melhor efeito do CPAP foi na PAS noturna com redução de 4,7 mmHg e aumento na queda noturna da PA de 2,2% comparado ao grupo controle

Tabela 3 – Principais características dos estudos que utilizaram a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) para redução da pressão arterial (PA) em hipertensos resistentes ou refratários.

AOS: Apneia obstrutiva do sono; CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas; HARf: Hipertensão arterial refratária; HAR: Hipertensão arterial resistente; PA: Pressão arterial; PAD: Pressão arterial diastólica; PAS: Pressão arterial sistólica.

O CPAP por se tratar de um procedimento não invasivo possui uma vantagem comparado à TAB e DSR, que são invasivos e apresentam maiores riscos de eventos adversos. Entretanto, foram encontrados apenas 2 estudos que avaliaram o efeito do CPAP na HAR ou HARf e os resultados não são muito expressivos. Muxfeldt et al. (2015) não encontraram queda na PA nos pacientes com HAR e AOS que utilizaram o CPAP por cerca de 5 horas por noite, mas foi observado redução da PAS noturna. Por outro lado, Navarro-Soriano et al. (2019) observaram quedas mais acentuadas na PA de 24 horas e noturna em hipertensos refratários quando comparado aos resistentes.

Considerando que a HA é um problema de saúde pública global cada vez maior, os três tipos de procedimentos analisados são importantes e merecem ser mais estudados. Além disso, é papel dos profissionais de saúde informarem e orientarem os pacientes sobre os possíveis tratamentos disponíveis para que eles possam buscar a melhor estratégia a fim de reduzir os riscos relacionados à HAS.

4 | CONCLUSÃO

Esta revisão nos permite concluir que a TAB, DSR e CPAP auxiliam no controle da PA em pacientes com HAR ou HARf, sendo a TAB e DSR mais eficazes. Apesar do uso de CPAP não apresentar um efeito expressivo na PA, o fato de ser não invasivo faz com que essa abordagem seja também considerada, já que reduções mínimas na PA podem reduzir os riscos de DC.

REFERÊNCIAS

CHEN, W. et al. The effect of two different renal denervation strategies on blood pressure in resistant hypertension: comparison of full-length versus proximal renal artery ablation. **Catheterization And Cardiovascular Interventions**, [s.l.], v. 88, n. 5, p. 786-795, 24 maio 2016.

DANIELS, F. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnoea severity and metabolic indices: a prospective cohort study. **Sleep Medicine**, [s.l.], v. 30, p. 180-184, fev. 2017.

DE BEUS, E. et al. Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. **The Journal Of Clinical Hypertension**, [s.l.], v. 19, n. 11, p. 1125-1133, 19 set. 2017.

DE LA SIERRA, A. et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: effects on circadian patterns and blood pressure variability. **American Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 37-41, 20 set. 2016.

DE LEEUW, P. W. et al. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy. **Hypertension**, [s.l.], v. 69, n. 5, p. 836-843, maio 2017.

EWEN, S. et al. Reduced Effect of Percutaneous Renal Denervation on Blood Pressure in Patients With Isolated Systolic Hypertension. **Hypertension**, [s.l.], v. 65, n. 1, p. 193-199, jan. 2015.

FENGLER, K. et al. Ultrasound-based renal sympathetic denervation for the treatment of therapy-resistant hypertension. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 35, n. 6, p. 1310-1317, jun. 2017.

FENGLER, K. et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). **Circulation**, [s.l.], v. 139, n. 5, p. 590-600, 29 jan. 2019a.

FENGLER, K. et al. Renal Denervation in Isolated Systolic Hypertension Using Different Catheter Techniques and Technologies. **Hypertension,** [s.l.], v. 74, n. 2, p. 341-348, ago. 2019b.

HOOGERWAARD, A. F. et al. Renal vascular calcification and response to renal nerve denervation in resistant hypertension. **Medicine**, [s.l.], v. 96, n. 17, p. e6611, abr. 2017.

KARIO, K. et al. Impact of Renal Denervation on Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension – Insights From the SYMPLICITY HTN-3 Trial –. **Circulation Journal**, [s.l.], v. 80, n. 6, p. 1404-1412, 2016.

LAUDER, L. et al. Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation using radiofrequency. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, [s.l.], v. 19, n. 7, p. 845-851, out. 2018.

LIPPHARDT, M. et al. Effect of baroreflex activation therapy on renal sodium excretion in patients with resistant hypertension. **Clinical Research In Cardiology**, [s.l.], v. 108, n. 11, p. 1287-1296, 6 abr. 2019.

MACEDO, C.; ARAS JUNIOR, R.; MACEDO, I. S. Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente vs. Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v.115, n.1, p. 31-39, 2020.

MATHIASSEN, O. N. et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 34, n. 8, p. 1639-1647, ago. 2016.

MIROSLAWSKA, A. et al. Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. the reshape cv-risk study. **Journal Of Human Hypertension**, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 153-157, 2 jul. 2015.

MUXFELDT, E. S. et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. **Hypertension**, [s.l.], v. 65, n. 4, p. 736-742, abr. 2015.

NAVARRO-SORIANO, C. et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 37, n. 6, p. 1269-1275, jun. 2019.

OTT, C. et al. Impact of renal denervation on tissue Na+ content in treatment-resistant hypertension. **Clinical Research In Cardiology**, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 42-48, 28 ago. 2017.

OTT, C. et al. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance. **The Journal Of Clinical Hypertension**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 366-372, 25 jan. 2018.

PEKARSKIY, S. E. et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 369-375, fev. 2017.

RICKE, J. et al. Renal Sympathetic Denervation by CT-Guided Ethanol Injection: a phase ii pilot trial of a novel technique. **Cardiovascular And Interventional Radiology**, [s.l.], v. 39, n. 2, p. 251-260, 3 dez. 2015.

ROSA, J. et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 35, n. 5, p. 1093-1099, maio 2017.

ŠOCHMAN, J.; BÜRGELOVÁ, M.; PEREGRIN, J. H. Renal Denervation in the Most Serious Form of Resistant Arterial Hypertension. **Physiological Research**, [s.l.], p. 909-916, 18 dez. 2016.

SPIERING, W. et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. **The Lancet**, [s.l.], v. 390, n. 10113, p. 2655-2661, dez. 2017.

STOIBER, L. et al. Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial. **Clinical Research In Cardiology,** [s.l.], v. 107, n. 8, p. 642-652, mar. 2018.

TSIOUFIS, C. et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnligHTN I study. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 180, p. 237-242, fev. 2015a.

TSIOUFIS, C. P. et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: twenty-four month results of the enlightn I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 201, p. 345-350, dez. 2015b.

WALLBACH, M. et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. **Hypertension**, [s.l.], v. 67, n. 4, p. 701-709, abr. 2016.

WALLBACH, M. et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the bat neo system. **Clinical Research In Cardiology,** [s.l.], v. 109, n. 4, p. 513-522, 6 ago. 2019.

WARCHOL-CELINSKA, E. et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea : Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. **Hypertension**, [s.l.], v. 72, n. 2, p. 381-390, ago. 2018.

WORTHLEY, S. G. et al. Safety and performance of the second generation EnligHTN™ Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 262, p. 94-100, jul. 2017.

ZIEGLER, A. K. et al. Efficacy and safety of renal denervation in elderly patients with resistant hypertension. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 299-303, 21 jul. 2015.

CAPÍTULO 14

ESTRATÉGIAS GERAIS PARA O USO DE PRODUTOS TÓPICOS NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 09/02/2021

Jackeline de Souza Alecrim
Departamento de Farmácia Faculdade Pitágoras de Ipatinga
Ipatinga, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/3412574369819525

Mariane Parma Ferreira de Souza
Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, Campus Governador Valadares
Governador Valadares, MG, Brasil
http://lattes.cnpq.br/2296292464398376

RESUMO: O afinamento progressivo dos fios, a miniaturização folicular e a perda gradual de cabelo proporcionada pela alopecia androgenética (AAG) podem ser relacionados a diversos fatores, destacando-se os genéticos e hormonais como os que mais aumentam o risco de predisposição a AAG. Afeta homens e mulheres, sendo mais prevalente em homens e é também o tipo de alopecia mais comum que atinge ambos os sexos. Essa alteração dermatológica possui um grande impacto negativo no bem-estar social e psicológico dos pacientes. Os principais objetivos do tratamento da AAG incluem desacelerar a evolução da perda definitiva e do afinamento do cabelo, aumentar a cobertura do couro cabeludo e melhorar a qualidade e espessura dos fios. No entanto a inconveniência da utilização de medicamentos diários e os efeitos colaterais diminuem a adesão do paciente ao tratamento com medicação de uso oral. Em contrapartida, cada vez mais o uso de formulações tópicas se torna uma alternativa, incluindo formulações que utilizam bases especificas de shampoos, elaborados como veículo de carreamento de ativos para a via folicular, devido a ação positiva de seus tensoativos no rompimento das barreiras de sebo do couro cabeludo, demonstrando resultados promissores para o manejo da AAG, já que a biodisponibilidade dos ativos pela via folicular é extremamente importante para o tratamento. Sendo assim, o objetivo desse estudo é avaliar as estratégias gerais para o uso de produtos tópicos no tratamento da alopecia androgenética. Devido às desvantagens das terapias orais e o baixo índice de adesão ao tratamento. Tendo como fator de relevância a ser ressaltado que a aplicação no comprimento dos fios não alcança efetividade fisiológica no tratamento de AAG, desta forma todos os resultados apresentados na literatura disponível, refere-se a ativos veiculados através da aplicação tópica no couro cabeludo, fator essencial para a efetividade do tratamento tópico.

PALAVRAS - CHAVE: alopecia androgenética; tratamento; cafeína; shampoo.

GENERAL STRATEGIES FOR THE USE OF TOPICAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF ANDROGENETIC ALOPECIA

ABSTRACT: The progressive thinning of the threads, follicular miniaturization and the gradual loss of hair caused by androgenetic alopecia (AGA) can be related to several factors,

especially the genetic and hormonal ones that most increase the risk of predisposition to AGA. It affects men and women, being more prevalent in men and is also the most common type of alopecia that affects both sexes. This dermatological alteration has a major negative impact on patients' social and psychological well-being. The main goals of AAG treatment include slowing the evolution of permanent hair loss and thinning, increasing the coverage of the scalp and improving the quality and thickness of the strands. However, the inconvenience of using daily medications and side effects decrease the patient's adherence to treatment with oral medication. On the other hand, more and more the use of topical formulations becomes an alternative, including formulations that use specific bases of shampoos, elaborated as a vehicle for carrying assets to the follicular pathway, due to the positive action of its surfactants in breaking down sebum barriers. scalp, showing promising results for the management of AGA, since the bioavailability of the assets through the follicular route is extremely important for the treatment. Therefore, the objective of this study is to evaluate the general strategies for the use of topical products in the treatment of androgenetic alopecia. Due to the disadvantages of oral therapies and the low rate of adherence to treatment. Having as a relevant factor to be emphasized that the application in the length of the strands does not reach physiological effectiveness in the treatment of AGA, in this way all the results presented in the available literature, refers to assets transmitted through the topical application on the scalp, an essential factor for the effectiveness of topical.
KEYWORDS: androgenetic alopecia; treatment; caffeine; shampoo.

1 | INTRUDUÇÃO

A alopecia androgenética (AAG) pode ser caracterizada como o afinamento progressivo dos fios, fenômeno provocado pela alteração do ciclo capilar, que culmina na miniaturização folicular progressiva, reflexo do encurtamento da fase anágena. Consequentemente os fios se tornam cada vez mais finos, curtos e despigmentados (TRUEB, 2002; KRAUSE, 2006). A AAG afeta homens e mulheres, sendo mais prevalente em homens e é também o tipo de alopecia mais comum que atinge ambos os sexos. Fatores hereditários, genéticos e hormonais são os que mais contribuem para uma maior predisposição a AAG (GRIJÓ, 2020).

Um dos mecanismos conhecidos correlacionados aos fatores hormonais, trata-se da ação da di-hidrotestosterona (DHT) nos folículos pilosos, provocando um encurtamento da fase anágena, favorecendo também a rápida transição dos fios para a fase telógena, além de provocar a miniaturização dos folículos pilosos. A DHT é um metabólito da testosterona, formado através de uma reação catalisada pela enzima 5α-redutase (FISCHER, 2007).

Essa alteração dermatológica possui um grande impacto negativo no bem-estar social e psicológico dos pacientes. Segundo dados da Sociedade Brasileira do Cabelo (SBC), apenas em 2018 o número de pessoas atingidas pela calvície alcançou 42 milhões. Condição que não atinge somente pessoas com idade avançada. Dados apontam que pacientes jovens com idades entre 20 e 25 anos representam 25% dos dados relacionados à distúrbios que provocam perda do cabelo (SBC, 2017).

Os principais objetivos do tratamento da alopecia androgenética são: desacelerar a evolução da perda definitiva e do afinamento do cabelo, aumentar a cobertura do couro cabeludo e melhorar a qualidade e espessura dos fios. As alternativas farmacológicas podem variar entre os sexos, sendo finasterida e espinolactona os principais medicamentos orais utilizados. Observando-se um maior número de alternativas terapêuticas para pacientes do sexo feminino, quando nos referimos a tratamentos administrados pela via oral, sobretudo pela limitação do uso de alguns medicamentos em pacientes do sexo masculino, devido aos efeitos colaterais ligados a feminilização (SILVA, 2011).

No entanto, cada vez mais o uso de formulações tópicas se torna uma alternativa viável abordada na terapia, incluindo shampoos, loções e tônicos capilares (BENNER, 2011). Demonstrando resultados positivos para o manejo da AAG, já que a biodisponibilidade dos ativos pela via folicular é extremamente importante para o tratamento (MARKOVA, 2004).

A inconveniência da utilização de medicamentos diários e os efeitos colaterais conhecidos como a diminuição da libido, fadiga, irregularidade menstruais e hipotensão postural caracterizado, são fatores que diminuem a adesão do paciente ao tratamento com medicamentos orais, levando a não adesão da terapia (BENNER, 2011). Em contrapartida, as formulações tópicas permitem maior adesão ao tratamento, devido à praticidade da utilização.

É importante ressaltar que, para que tais formulações sejam eficazes, é necessário garantir a absorção dos ativos, através de condições especialmente elaboradas para este fim. Sendo necessário que tais substâncias estejam em concentração correta, tamanho molecular ideal, além de serem veiculadas em formulações com condições físico-químicas assertivas, para garantirem a biodisponibilidade dos ativos na via folicular. Avanços no desenvolvimento de formulações tópicas inovadoras com atividade, eficácia e segurança vêm sendo observados no campo medicinal e farmacêutico (PHARM, 2019; DREHER et al., 2002).

Sendo assim, o objetivo desse estudo é avaliar as estratégias gerais para o uso de produtos tópicos no tratamento da alopecia androgenética.

2 | MÉTODO

A metodologia utilizada no presente artigo foi exclusivamente de revisão bibliográfica sistemática utilizados materiais encontrados em plataformas científicas, como: Scielo, Lilac's, Periódicos CAPES, Google Acadêmico, e referenciais pertinentes como livros.

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Absoção dos Ativos

O ciclo fisiológico envolvido no crescimento capilar é dividido em várias fases,

destacamos três delas, sendo anágena a fase de crescimento, onde ocorre uma grande atividade mitótica, a fase catágena, onde a matriz para de proliferar e se desprende da papila dérmica, e a fase telógena onde ocorre a queda dos fios (ALVES, 2020). O tempo em que o fio fica na fase ativa de crescimento, pode variar de acordo com o indivíduo e com diferentes fatores, como hormonais e genéticos e até ambientais (HOUSCHYAR et al., 2019). Fatores relacionados ao estresse, por exemplo, como o hormônio cotropina liberado, inibe o crescimento capilar e induz a entrada prematura da fase catágena no couro cabeludo (FISCHER et al., 2020).

O tecido epitelial possui como uma das principais funções, a proteção física e biológica, além de permitir o controle das substâncias que são capazes de entrar e sair do corpo (CAUVILLA et al., 2015). A pele do couro cabeludo é composta por epiderme, derme e hipoderme, sendo ligeiramente mais espessa que a pele de outras regiões corporais, fator que poderia dificultar a absorção, se não considerássemos a presença dos folículos e anexos amplamente presentes nesta região, contribuindo ativamente para a absorção de substâncias (WICHROWSKI, 2007; TRAUER et al., 2010). Além disso, para auxiliar a absorção dos ativos, alguns fatores devem ser levados em consideração por terem impacto positivo direto na absorção de determinados ativos: massagem local para ativação da microcirculação, tamanho molecular, concentração e frequência de uso (LAW, 2019; HERMAN, 2012).

3.2 Principais Ativos com Atividade Alopécica

O principal medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* FDA indicado de ação sistémica para alopecia androgenética masculina, é finasterida. A indicação desse fármaco para pacientes mulheres ainda vêm sendo discutida, sem diferenças significativas Um dos andrógenos responsáveis pela queda capilar é o di-hidrotestosterona (DHT), o qual é o metabólito da conversão da testosterona pela enzima 5α-redutase. A finasterida age inibindo essa enzima, e consequentemente a produção do DHT é diminuída (BARAZZETTI et al., 2019). No entanto, além da utilização para mulheres não ser largamente indicada devido a sua teratogenicidade, a terapia para homens vem mostrando efeitos adversos como a falta do libido e comprometimento da ejaculação e ereção (IAMSUMANG, 2020).

Outro fármaco aprovado pelo FDA e indicado para o tratamento de alopecia androgenética, é o minoxidil. O medicamento age promovendo o relaxamento da musculatura lisa, no entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi muito bem elucidado. O efeito no crescimento do cabelo se dá principalmente ao seu metabólito, sulfato de minoxidil, ocorrendo pela ação da enzima sulfotransferase localizada nos folículos capilares (SUCHONWANIT, 2019). Sendo uma medicação considerada eficaz e segura, que apresenta boa tolerabilidade de uso na prática clínica, apresentando alguns efeitos colaterais como dermatite de contato, irritação da pele, sudorese e cefaleia, geralmente bem tolerados (NANTES et al., 2018).

A fim de evitar a alta exposição a efeitos colaterais causados pelo uso de medicações orais, garantir a eficácia e segurança do paciente para o tratamento de alopecia androgenética em ambos os sexos, vários estudos envolvendo a busca de alternativas tópicas vêm sendo discutidos, com a finalidade de inibir localmente a 5α-redutase e melhorar a circulação sanguínea no couro cabeludo (DHARIWALA, 2019).

O que vem mostrando resultados significativos para o tratamento de alopecia androgenética é a cafeína, uma metilxantina da família dos alcaloides. O principal mecanismo desse ativo é o bloqueio do inibidor da enzima fosfodiesterase, a enzima responsável pela conversão de ATP em cAMP, de modo que estimula o metabolismo celular, que pode neutralizar a miniaturização do folículo piloso, induzida pela testosterona e di-hidrotestosterona DHT (BUSSOLETI, 2011). Além de inúmeros efeitos benéficos associados a propriedades de outros componentes presentes no extrato de café, como o ácido clorogênico e polifenóies incluindo efeitos antioxidantes e protetores de células epiteliais (TOCI, 2006; DAGLIA et al., 2000).

Ademais, sabe-se que a cafeína também pode possuir efeito esfoliante, o qual estimula a renovação celular favorecendo a circulação sanguínea promovendo maior absorção e maior eficácia com o tratamento (FERREIRA, 2018). Além de ser uma substância de fácil penetração do folículo piloso e extrato córneo, que ocorre em cerca de 2 minutos, tornando o uso do ativo ainda mais promissor (FISCHER, 2007).

3.3 Formulações

Apesar do termo dermocosméticos não ser reconhecido pelas agências reguladoras, a ANVISA reconhece como cosmético de 2º grau, ou seja, produtos que possuem indicações específicas. Para tais produtos são exigidos o fornecimento de informações acerca da segurança e eficácia, além do modo de utilização e se submetem a exigências legais específicas para esta classe (ROCHA et al., 2015).

Apesar de formulações básicas de shampoos serem utilizados somente com a finalidade de limpeza do cabelo e couro cabeludo, formulações estratégicas e especialmente elaboradas para a finalidade de favorecer a penetração de substâncias no couro cabeludo, funcionam como excelentes veículos para a absorção de ativos (MOLDOVAN, 2012).

As formulações atuais possuem adaptações de acordo com a sua função, qualidade e finalidade para a qual serão empregadas. Os surfactantes são agentes de limpeza compostos, com afinidade tanto com a cadeias gordurosas quanto com grupo polares, o que torna-se solúvel em água para remoção de sujidades. Deste modo agentes tensoativos específicos proporcionam a melhor absorção dos ativos em dermocosméticos, por favorecerem o rompimento das camadas de sebo e resíduos que poderiam comprometer a penetração dos ativos no couro cabeludo (TRUEB, 2005).

Sabe-se que a busca por ativos tópicos para o tratamento da alopecia androgenética se torna cada vez mais promissora e que os benefícios da utilização de formulações de

shampoos, desde de que especialmente elaborados para este fim, se descortinam como excelentes alternativas para a otimização da absorção de ativos no couro cabeludo. Estudos apontam que após 6 meses de aplicação do shampoo, como veículo para a absorção da cafeína, foi observada desaceleração da progressão da calvície e redução significativa da queda capilar em pacientes que possuem alopecia androgenética (FERREIRA et al., 2018).

4 I CONCLUSÃO

Tendo em vista que a alopecia androgenética acomete uma porcentagem considerável da população em ambos os sexos e que pode levar a um impacto psicológico negativo, a busca por alternativas tópicas eficazes e seguras torna-se extremamente necessária, uma vez que o arsenal terapêutico disponível apresenta capacidade de promover efeitos colaterais, que podem dificultar a adesão ao tratamento. Dessa forma, ativos veiculados através de formulações tópicas, como shampoos cientificamente elaborados para esta finalidade, podem apresentaram efeitos promissores em pacientes acometidos por esta condição, fazendo com que isso represente um avanço importante no tratamento, além de proporcionar uma nova alternativa para pacientes que apresentam dificuldade de adesão a outras terapias.

As características fisiológicas do couro cabeludo favorecem o tratamento tópico para a biodisponibilização de ativos via folicular, desde que observadas características físico-químicas das moléculas utilizadas, concentração de ativos e forma de aplicação, sempre associada **à** massagem no couro cabeludo para favorecimento da ativação da microcirculação local. Ademais, outro fator importante a ser ressaltado é que a aplica**ção** no comprimento dos fios não alcança efetividade fisiológica no tratamento de AAG, desta forma todos os resultados apresentados na literatura disponível, referem-se a ativos veiculados através da aplicação tópica no couro cabeludo, fator essencial para a efetividade do tratamento tópico**.**

REFERÊNCIAS

AMARAL, A., & FERREIRA, L. (2018). **ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE SHAMPOO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA CONTENDO CAFEÍNA COMO ATIVO.** Psicologia E Saúde Em Debate, 4(1), 147-160.

ALVES, Kelle Maria Almeida Lima; BRANDÃO, Samira Negreiros; SIQUEIRA, Naia. **Uso de fatores de crescimento no microagulhamento para tratamento da alopécia androgenética. Revista Cereus**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 267-276, jul. 2020. Revista Cereus.

BARAZZETTI, Daniel Ongaratto; BARAZZETTI, Pedro Henrique Ongaratto; CAVALHEIRO, Lucas Thomé; MATTIELLO, Carlo Mognon; GARCIA, Caio Pundek; ELY, Jorge Bins. **Crescimento capilar e o uso de medicamentos no tratamento da alopecia androgênica. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (Rbcp) – Brazilian Journal Of Plastic Sugery,** [S.L.], v. 34, p. 142-144, 2019.

BUSSOLETTI, C.; MASTROPIETRO, F.; TOLAINI, M.V.; CELLENO, L.. **Use of a Cosmetic Caffeine Lotion in the Treatment of Male Androgenetic Alopecia. J. Appl. Cosmetol.,** Roma, v. 29, n. 1, p. 167-180, set. 2011.

CAUVILLA, Carolina Santos; CEZARIO, Laisla Nepomuceno; REIS, Reisiele Reila dos; MENDES, Bruno; PINHEIRO, Fernanda Augusta Marques. **ANÁLISE DO TRATAMENTO DO COURO CABELUDO COM ARGILOTERAPIA UTILIZANDO O VÍDEO DERMATOSCÓPIO: PROJETO PILOTO. Universidade Vele do Rio Verde.**

DAGLIA, M.; PAPETTI, A.; GREGOTTi,C.; BERTÈ, F.; GAZZANi, G.; J **In vitro antioxidant and ex vivo protective activities of green and roasted coffee.** 2000 May;48(5):1449-54

DHARIWALA, Maria Yusuf; RAVIKUMAR, Padmini. **An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia.** Journal Of Cosmetic Dermatology, [S.L.], p. 966-975, 13 abr. 2019. Wiley.

DREHER F, FOUCHARD F, PATOUILLET C, ANDRIAN M, SIMONNET JT, BENECH-KIEFFER F: **Compar- ison of cutaneous bioavailability of cosmetic preparations containing caffeine or alpha-tocopherol applied on human skin models or human skin ex vivo at finite doses.** Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002;15(suppl 1):40–58

FERREIRA, Lilian de Abreu; AMARAL, Andrielle Sousa; AMARAL, Andrielle Sousa. **ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE SHAMPOO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA CONTENDO CAFEÍNA COMO ATIVO. Psicologia e Saúde em Debate**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 147-160, 1 fev. 2018. Psicologia e Saude em Debate.

FISCHER, T.W.; BERGMANN, A.; KRUSE, N.; KLESZCZYNSKI, K.; SKOBOWIAT, C.; SLOMINSKI, A.T.; PAUS, R.. **New effects of caffeine on corticotropin-releasing hormone (CRH)-induced stress along the intrafollicular classical hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis (CRH-R1/2, IP 3 -R, ACTH, MC-R2) and the neurogenic non-HPA axis (substance P, p75 NTR and TrkA) in ex vivo human male androgenetic scalp hair follicles. British Journal Of Dermatology,** [S.L.], v. 184, n. 1, p. 96-110, 24 jun. 2020. Wiley.

FISCHER, T. W.; HIPLER, U. C.; ELSNER, P.. **Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair folliclesin vitro. International Journal Of Dermatology,** [S.L.], v. 46, n. 1, p. 27-35, jan. 2007. Wiley.

GRIJO, Leonor; BEIRÃO, Liliana; CARDOSO, Sofia; BEIRÃO, Liliana. **Qual o papel dos inibidores da 5α-redutase no tratamento da alopecia androgenética? Uma revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Clínica Geral,** [S.L.], v. 36, n. 2, p. 135-143, 1 mar. 2020.

HERMAN, A.; HERMAN, A.P.. **Caffeine□s Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. Skin Pharmacology And Physiology**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 8-14, 2013. S. Karger AG.

HOUSCHYAR, Khosrow Siamak; BORRELLI, Mimi R.; TAPKING, Christian; POPP, Daniel; PULADI, Behrus; OOMS, Mark; CHELLIAH, Malcolm P.; REIN, Susanne; PFÖRRINGER, Dominik; THOR, Dominik. **Molecular Mechanisms of Hair Growth and Regeneration: current understanding and novel paradigms. Dermatology,** [S.L.], v. 236, n. 4, p. 271-280, 2020. S. Karger AG.

IAMSUMANG, Wimolsiri; LEERUNYAKUL, Kanchana; SUCHONWANIT, Poonkiat. Finasteride and Its Potential for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: evidence to date. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], v. 14, p. 951-959, mar. 2020.

KRAUSE K, FOITZIK K. **Biology of the hair follicle: the basics**. Semin Cutan Med Surg. 2006;25(1):2-10.

LAW, Rebecca M.; NGO, Mai A.; MAIBACH, Howard I.. **Twenty Clinically Pertinent Factors/ Observations for Percutaneous Absorption in Humans. American Journal Of Clinical Dermatology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 85-95, 1 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

MARKOVA, M.S., ZESKAND, J., McEntee, B. et al. **A role for the androgen receptor in collagen content of the skin.** J. Invest. Dermatol. 123, 1052–1056 2004.

MCCLELLAN, Karen J.; MARKHAM, **Anthony. Finasteride**. **Drugs**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 111-126, 1999. Springer Science and Business Media LLC.

MOLDOVAN, Mirela; PARAUAN, Simona. **COSMETIC EVALUATION OF SOME COMMERCIAL SHAMPOOS. Clujul Medical,** v. 85, n. 3, p. 378-383, jun. 2012.

MULINARI-BRENNER, Fabiane; SEIDEL, Gabriela; HEPP, Themis. **Entendendo a alopecia androgenética: understanding androgenetic alopecia. Surg Cosmet Dermatol,** Curitiba, v. 4, n. 3, p. 329-366, 15 nov. 2011.

NANTES, Mariana Correa; PAIVA, Natalia Silveira de; SOARES, André Luiz Faleiro; SANTOS, Jane Luiza dos; ELER, Juliana Franco de Castro; LOPES, Leonardo de Araújo. **AÇÃO DO MINOXIDIL E DA FINASTERIDA ATRAVÉS DA INTRADERMOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA: action of minoxidil and finasteride through intradermotherapy in the treatment of androgenetic alopecia. Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjscr,** Ipatinga, v. 24, n. 2, p. 166-175, 24 set. 2018.

ROCHA, Amanda Fernandes Braick da; FARIA, Anataíne Aparecida da Silva; CUNHA, Matheus Henrique; SOARES, Luciara Alves; SANTOS, Izabella da Silva; CRUZ, Paula Regina da. **O CONSUMO DE DERMOCOSMÉTICOS NO BRASIL**. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, Sete Lagoas, v. 07,p. 34-37, 2019.

SILVA, Renan Teixeira. **Medicamentos antiandrógenos de uso oral para o tratamento da alopecia androgênica.** Porto Alegre, 2019.

Sociedade Brasileira do Cabelo. **O que causa queda de cabelo?** 2017. Disponível em: https://www.sociedadedocabelo.com.br/?p=2700.

SOUZA, Claudionora. **Tricologia e Terapia Capilar**. Londrina Paraná – PR. Editora e Distribuidora Educacional S.A, 2017.

SOUZA, Sabrina. **Cosmetologia II**. Centro Universitário Leonardo da Vinci. UNIASSELVI, 2015.

SUCHONWANIT, Poonkiat; THAMMARUCHA, Sasima; LEERUNYAKUL, Kanchana. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], v. 13, p. 2777-2786, ago. 2019. Informa UK Limited.

TOCI, A.; Farah, A.; Trugo, L. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 965

TRAUER, S.; LADEMANN, J.; KNORR, F.; RICHTER, H.; LIEBSCH, M.; ROZYCKI, C.; BALIZS, G.; BÜTTEMEYER, R.; LINSCHEID, M.; PATZELT, A.. **Development of an in vitro Modified Skin Absorption Test for the Investigation of the Follicular Penetration Pathway of Caffeine**. Skin Pharmacology And Physiology, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 320-327, 2010. S. Karger AG.

TRÜEB, RM. **Molecular mechanisms of androgenetic alopecia**. Exp Gerontol. 2002; 37(8-9): 981-90.

TRÜEB, Ralph M.. Dermocosmetic Aspects of Hair and Scalp. **Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 289-292, dez. 2005. Elsevier BV. **Aspects of Hair and Scalp**. 2018 novembro-dezembro; 10 (6): 245-254.

WICHROWSKI, Leonardo. **Terapia capilar.** Porto Alegre, 2007.

CAPÍTULO 15

ESTUDO *IN SILICO* DAS BASES MOLECULARES DE INTERAÇÂO DA FRUTALINA COMO BIOFÁRMACO

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 12/02/2021

Antonio Eufrásio Vieira Neto
Universidade de Fortaleza, Núcleo de Biologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/9085328655383700

Natália Chaves Gondim Vieira
Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/0720760216298963

Adriana Rolim Campos Barros
Universidade de Fortaleza, Núcleo de Biologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/3791336333658295

Renato de Azevedo Moreira
Universidade de Fortaleza, Núcleo de Biologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/4451208231291916

Ana Cristina de Oliveira Monteiro-Moreira
Universidade de Fortaleza, Núcleo de Biologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Fortaleza – CE
http://lattes.cnpq.br/3183895586263436

RESUMO: A Frutalina (FTL) é uma lectina α-D-galactose ligante, das sementes de *Artocarpus incisa L.*, que tem apresentado várias atividades biomédicas e com base nisto, técnicas de bioinformática vêm buscando elucidar as bases moleculares de interação com receptores biológicos. O objetivo do trabalho é associar o docking molecular às estratégias tradicionais de prospecção de biofármacos. No primeiro trabalho, a FTL foi submetida ao docking contra a superfície do ligante TRPV1, no qual demostrou ter afinidade no modelo de dor orofacial aguda e neuropática. No segundo trabalho, a FTL interagiu com o canal iônico NMDA, agindo no mecanismo de efeito antidepressivo-símile. Os resultados *in vivo* mostraram que a FTL possui efeito antidepressivo- símile mediado por receptores NMDA e via L-Arginina/NO/cGMP, e é eficiente na promoção de efeito antinociceptivo em dor orofacial aguda e neuropática. O docking molecular demonstrou que a FTL interage com a enzima NOS e com o receptor NMDA, realizando ligações de até 1.9 angstrons. Em relação ao canal TRPV1, houveram ligações de hidrogênio de até 1.8 angstrons, com alta reprodutibilidade. Pode-se concluir que a associação das prospecções de biofármacos *in vitro* e *in silico* podem potencializar a eficiência da bioquímica e da farmacologia como aliadas na produção de novas soluções biomédicas.

PALAVRAS - CHAVE: Frutalina, Artocarpus incisa, biofármaco, bases moleculares, docking

IN SILICO STUDY OF THE MOLECULAR BASES OF INTERACTION OF FRUTALIN AS A BIOPHARMACEUTICAL

ABSTRACT: A Frutalin (FTL) is an α-D-galactose binding lectin, from the seeds of Artocarpus incisa L., which has shown several biomedical activities and based on this, bioinformatics techniques have been seeking to elucidate the molecular bases of interaction with biological receptors. The objective of the work is to associate molecular docking with traditional biopharmaceutical prospecting strategies. In the first study, FTL was docked against the surface of the TRPV1 ligand, in which it was shown to have affinity in the acute and neuropathic orofacial pain model. In the second simulation, FTL interacted with the NMDA ion channel, acting on the antidepressant-like mechanism. The in vivo results showed that FTL has an antidepressant-like effect mediated by NMDA receptors and via L-Arginine / NO / cGMP, and is efficient in promoting an antinociceptive effect in acute and neuropathic orofacial pain. Molecular docking demonstrated that FTL interacts with the NOS enzyme and the NMDA receptor, making connections of up to 1.9 angstroms. Regarding the TRPV1 channel, there were hydrogen bonds of up to 1.8 angstrons, with high reproducibility. It can be concluded that the association of biopharmaceutical prospects *in vitro* and *in silico* can enhance the efficiency of biochemistry and pharmacology as allies in the production of new biomedical solutions.
KEYWORDS: Frutalin, Artocarpus incisa, biopharmaceutical, molecular bases, docking.

INTRODUÇÃO

A Frutalina (FTL) é uma lectina vegetal obtida das sementes de *Artocarpus incisa L.*, popularmente conhecida como fruta-pão, e por ter a capacidade de se ligar, de forma reversível à glicanos específicos (resíduos de D-Galactose e de D-Manose), foi isolada por meio de cromatografia de afinidade em coluna de galactomanana reticulada de *Adenanthera pavonina* (Moreira et al., 1998). É uma glicoproteína α-D-galactose ligante (podendo reconhecer também α- D-Manose) e a sua estrutura tridimensional foi estabelecida por métodos cristalográficos (Monteiro-Moreira et al., 2016). O sítio de ligação da FTL consiste em uma cavidade próxima ao N-terminal da cadeia α, formada por quatro resíduos-chave: Gly25, Tyr146, Trp147 e Asp149 (Vieira-Neto et al., 2019).

Nas ciências médicas, a Frutalina tem demonstrado muitas atividades biológicas: sendo capaz de induzir migração de neutrófilos humanos *in vivo* e *in vitro* através da interação açúcar- proteína entre a lectina solúvel e a galactose presente na superfície do neutrófilo, efeitos citotóxicos, como indução de apoptose e inibição da proliferação celular, sobre as células HeLa, linhagem de câncer cervical (Oliveira et al., 2011), marcador tumoral para reconhecimento de neoplasias de mama (Ferreira, 2001), tireóide (Milhome, 2003) e leucemia linfoblástica aguda (Cavalcante et al., 2016) e também é um potente ativador mitogênico de linfócitos humanos e é capaz de se ligar a IgA (Brando-Lima et al., 2005). A FTL também apresentou atividade gastroprotetora em modelo experimental de lesão gástrica aguda induzida por etanol (Abdon et al., 2012) e apresentou efeito antinociceptivo observado na dor orofacial aguda e neuropática, podendo ser mediada por receptores

TRPA1 e TRPV1 (Damasceno et al., 2016).

Com base no seu elevado potencial biomédico, foram realizadas validações *in silico* das interações biomoleculares entre a FTL e os receptores biológicos envolvidos, para otimização da bioprospecção de fármacos com recursos tecnológicos e simulações computacionais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi utilizado o software Hex 8.0.0, que realiza a procura por ordenações e encaixes de forma automática, monitorando a energia de cada situação simulada (Macindoe et al., 2010). Os encaixes foram realizados sem considerar as moléculas de água e explorando toda a superfície dos receptores.

Para as simulações foram determinados os seguintes parâmetros: Tipo de correlação – "Shape only", Dispositivo de Cálculo - CPU, Número de Soluções - 10000, Modo FFT - 3D fast lite, Grid Dimension – 0.6, Faixa do receptor - 180, Faixa do Ligante -180, Faixa de Torção - 360, Faixa de Distância - 40. O trabalho consiste de 3 simulações de docking molecular:

- Docking A: estrutura da enzima NOS, especificamente o seu domínio oxygenase, (PDB ID: 1ZVI), e a estrutura do ligante, uma molécula de FTL (PDB ID: 4WOG);
- Docking B: estrutura do receptor NMDA como receptor (PDB ID: 5I57) e a estrutura da FTL como ligante (PDB ID: 4WOG);
- Docking C: estrutura do canal TRPV1 (PDB ID: 3J5P) e a estrutura tridimensional da Frutalina (PDB ID: 4WOG), ambas obtidas a partir do Protein Data Bank.

Para análise dos complexos formados após o docking molecular, foi utilizado o software PyMol 1.4.7, que permite a manipulação tridimensional da molécula e do complexo formado (Delano, 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Docking A:

Pode-se observar que a o domínio oxygenase da enzima receptora NOS interage com o ligante fortemente, com ligações que variam de 1,3 a 3,0 angstroms, garantindo a ação biológica sugerida pelo experimento in vivo (Figura 1).

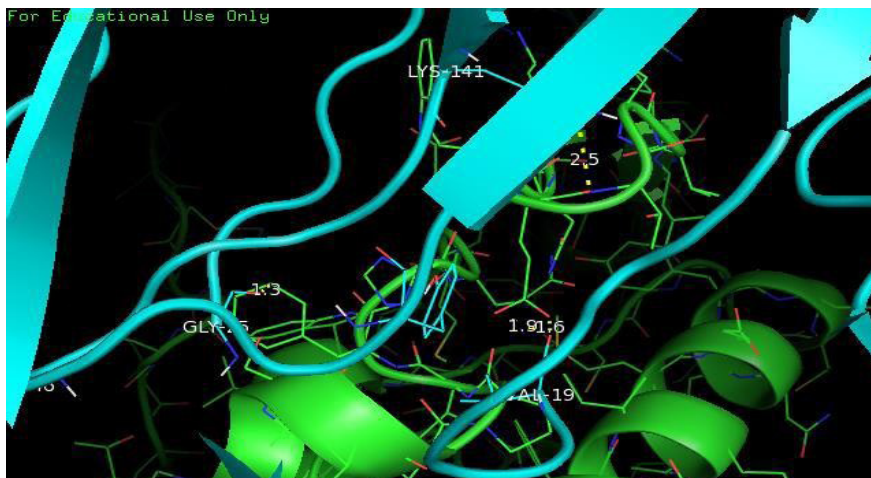



Figura 1: FTL (ciano) x Domínio oxygenase da enzima NOS (verde): complexação envolve ligações químicas de 1,3 a 3,0 angstroms.

A visualização da interação, juntamente à medição da distância das ligações e às altas energias observadas (Tabela 1), comprova o mecanismo de ligação entre resíduos de aminoácidos da enzima NOS (domínio Oxygenase) e os resíduos de aminoácidos da FTL: Val24, Gly25, Ser100, Tyr102, Lys141, Tyr146 e Tyr150. Com base nestes resíduos, pode-se sugerir também a possível glicosilação de alguns aminoácidos da enzina NOS, já que os resíduos Gly25, Tyr146 e Tyr150 estão diretamente relacionados com a atividade lectínica da Frutalina (Vieira-Neto et al, 2019), o que sugere que este sítio de reconhecimento tenha grande afinidade a glicanos.

***Docking* B:**

Observou-se alta energia de interação entre as moléculas, com ligações que variam de 2.1 a 3.2 angstroms. Os resíduos de aminoácidos do receptor NMDA envolvidos são: Gln40, Phe342, Lys343, Val345, Gln371, Ile111, Leu112, Phe114, que possibilitam interações químicas com vários resíduos da FTL, inclusive os resíduos associados à atividade lectínica: Gly25, Tyr146, Trp147 e Asp149. Esta forte interação observada no docking molecular pode sugerir o mecanismo de ligação entre FTL e o receptor NMDA (Figura 2).

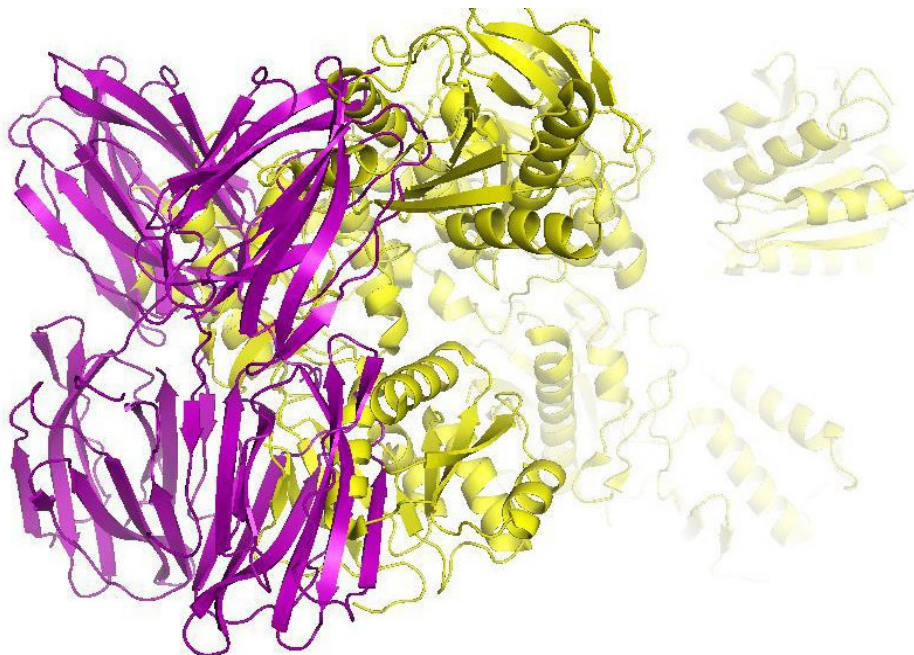



Figura 2: FTL (púrpura) x receptores NMDA (amarelo): complexação se dá através do recrutamento de 8 resíduos de aminoácidos do receptor.

Docking C:

A complexação da Frutalina se deu a partir da ação direta dos aminoácidos Asp149, Tyr146, Trp147 e Gly25, que estabelecem interações fortes com aminoácidos do TRPV1, evidenciando ligações de até 1,9 angstrons. A visualização da interação, juntamente à medição da distância das ligações e às altas energias observadas, comprova o mecanismo de ligação entre 4 aminoácidos do sítio de reconhecimento a carboidratos da Frutalina, com aminoácidos glicosilados do TRPV1 (Figura 3).

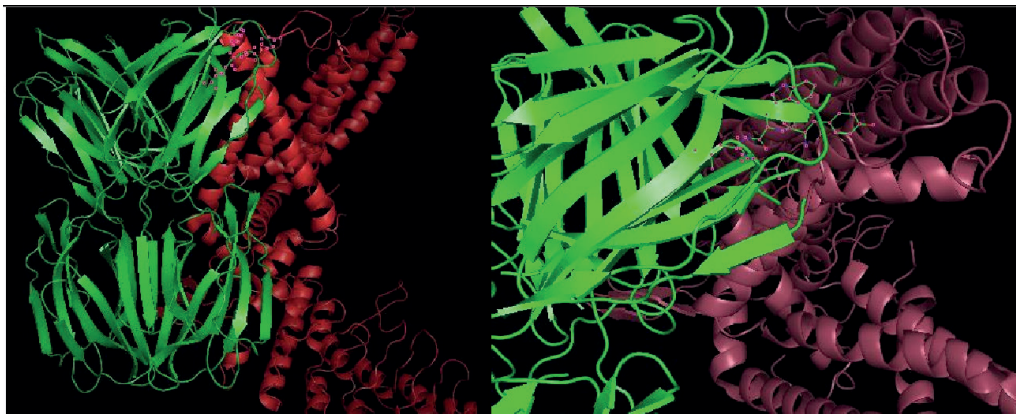



Figura 3: Frutalina (verde) interagindo fortemente com o receptor TRPV1 (vermelho). À esquerda, os aminoácidos envolvidos na interação (sticks).

	TRPV1	NMDA	NOS
Cluster 01:	-1981,16	-16353,91	-887,48
Cluster 02:	-1771,28	-15894,88	-814,57
Cluster 03:	-1701,92	-15682,25	-811,66
Cluster 04:	-1651,51	-15040,66	-810,14
Cluster 05:	-1637,00	-14799,38	-784,78
Cluster 06:	-1430,30	-14764,13	-776,22
Cluster 07:	-1429,21	-14543,02	-751,05
Cluster 08:	-1405,82	-14527,10	-723,57
Cluster 09:	-1393,14	-14476,09	-719,11
Cluster 10:	-1333,90	-14462,69	-716,42

Tabela 01: Energia da região de interações da Frutalina contra receptores biológicos envolvidos em ações farmacológicas (Etotal: kcal/mol)

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos e nas referências que fundamentaram o trabalho, pode-se concluir que a associação das prospecções de biofármacos *in vitro* e *in silico* potencializam a eficiência da bioquímica e da farmacologia como aliadas na produção de novas soluções para os problemas de saúde, e o docking molecular, apesar de ser uma tecnologia de simulação computacional, mostrou-se eficiente por observar nuances biomoleculares que sustentam as bases de interação do biofármaco: compatibilidade espacial, afinidade química, ligações químicas, impedimentos estéricos, polaridade, reprodutibilidade e investigações energéticas. Pode-se sugerir que outras ferramentas de bioinformática sejam também associadas nas ciências biomédicas, como: modelagem molecular, dinâmica e alinhamentos. Desta forma, os recursos tecnológicos poderiam potencializar a bioprospecção de novos fármacos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho se fez possível graças à infraestrutura da Universidade de Fortaleza, à supervisão dos pesquisadores colaboradores, e às agências de fomento: CAPES, CNPq e FUNCAP.

REFERÊNCIAS

ABDON, A.P et al. Gastroprotective potential of frutalin, a d-galactose binding lectin, against ethanol-induced gastric lesions. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 604–608, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.01.005

BRANDO-LIMA, A.C. et al. Frutalin, a galactose-binding lectin, induces chemotaxis and rearrangement of actin cytoskeleton in human neutrophils: Involvement of tyrosine kinase and phosphoinositide 3-kinase. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], v. 208, n. 2, p. 145–154, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.02.012

CAVALCANTE, M.S et al. A panel of glycoproteins as candidate biomarkers for early diagnosis and treatment evaluation of B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Biomarker research**, [s. l.], v. 4, n. June, p. 1, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40364-016-0055-6

DAMASCENO, M.B.M.V et al. Frutalin reduces acute and neuropathic nociceptive behaviours in rodent models of orofacial pain. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 256, p. 9–15, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.06.016

DELANO, W L. **The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8**. Schrödinger LLC, [s. l.], p. http://www.pymol.org, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1038/hr.2014.17

FERREIRA, Pitombeira. **Frutalina, lectina alfa -D galactose ligante de Artocarpus incisa L. Um estudo com câncer de mama.** Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Pós-Graduação em Bioquímica, Fortaleza, 2001.

MACINDOE, Gary et al. HexServer: An FFT-based protein docking server powered by graphics processors. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 38, n. SUPPL. 2, p. 445–449, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nar/gkq311

MILHOME, M.V. ***Frutalina, Lectina a-D-galactose ligante de Artocarpus incisa L., no estudo do cancer de tireoide humana. Análise comparativa com a galectina-3.*** Tese para obtenção do título de mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará, 2003.

MONTEIRO-MOREIRA, A.C.O. et al. Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of frutalin, an α-D-galactose-specific lectin from Artocarpus incisa seeds. **Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications,** [s. l.], v. 71, n. 10, p. 1282–1285, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1107/S2053230X15015186

MOREIRA, R.A et al. Isolation and partial characterization of a lectin from Artocarpus incisa L. seeds. **Phytochemistry,** [s. l.], v. 47, n. 7, p. 1183–1188, 1998. Disponível em: https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00753-X

OLIVEIRA, C. et al. Cytotoxic effects of native and recombinant frutalin, a plant galactose-binding lectin, on Hela cervical cancer cells. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, [s. l.], v. 2011, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2011/568932

VIEIRA NETO, A.E. et al. New structural insights into anomeric carbohydrate recognition by frutalin: an α-d-galactose-binding lectin from breadfruit seeds. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 476, n. 1, p. 101–113, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1042/BCJ20180605

CAPÍTULO 16

EXAME FÍSICO NO PUERPÉRIO IMEDIATO: RELATO DE EXPERIÊNCIA QUE QUALIFICOU O CUIDADO

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 08/03/2021

Caroline dos Santos Brandão
Graduanda na Escola de Enfermagem-Universidade Federal da Bahia
Salvador, Bahia
http://lattes.cnpq.br/2537932268907421

Flávia Lavínia de Carvalho Macedo
Enfermeira, Mestranda na Escola de Enfermagem-Universidade Federal da Bahia
Salvador, Bahia
http://lattes.cnpq.br/8609037652483647

Viviane de Oliveira Costa Lima Costa Lima
Enfermeira, Discente no Instituto de Humanidades, Artes e Ciências – Universidade Federal da Bahia
Salvador-BA
http://lattes.cnpq.br/9464304551954926

Lilian Conceição Guimarães de Almeida
Enfermeira, Dra. em Saúde Coletiva, Docente na Escola de Enfermagem - Universidade Federal da Bahia
Salvador-BA
http://lattes.cnpq.br/36678734781744497

RESUMO: O exame físico minucioso no puerpério imediato é fundamental para diagnosticar intercorrências e prevenir complicações através da avaliação de aspectos clínicos e desvios do padrão fisiológico. Objetiva-se relatar a experiência de graduandas de enfermagem na realização do exame físico no puerpério imediato. Realizou-se a descrição da vivência das aulas práticas no Alojamento Conjunto de uma maternidade pública de Salvador-Bahia, no período de março a julho de 2019. Reconheceu-se a relevância do exame físico minucioso para prevenir eventuais complicações, desde pequenos agravos até a morte materna por intercorrências possíveis ao período. Avaliou-se as mucosas, mamas, formação do Globo de Segurança de Pinard, loquiação, períneo, incisão/penso cirúrgico (se houvesse), genitália, sinais de edemas, hiperemia, algia, perfusão de extremidades, Sinal de Homans, sinais vitais, eliminações, padrão de sono e repouso, humor, relação com o Recém-Nascido (RN), amamentação, medicações em uso e dúvidas sobre os cuidados com o RN. O diálogo, ajudou a realização da anamnese e a obtenção de informações, complementares aos dados dos prontuários, que possibilitaram a criação de planos de cuidados e de alta personalizado. A supervisão docente detalhou os cuidados necessários diante dos achados encontrados. As alterações uterinas e o processo de involução fisiológica despertou a atenção das alunas, pela necessidade da reavaliação tátil e documentação dos achados, identificando rapidamente as possíveis complicações no puerpério imediato. O exame físico minucioso no puerpério imediato identifica complicações que podem interferir na recuperação da puérpera e prevenir a mortalidade materna. Assim, a formação teórico/prática na graduação contribui para qualidade profissional fundamental na assistência de puérperas.

PALAVRAS - CHAVE: Cuidados de Enfermagem. Período Pós-Parto. Educação em Enfermagem. Exame físico.

PHYSICAL EXAMINATION IN THE IMMEDIATE PUERPERSE: EXPERIENCE REPORT THAT QUALIFIED CARE

ABSTRACT: Thorough physical examination in the immediate puerperium is essential to diagnose complications and prevent complications through the assessment of clinical aspects and deviations from the physiological pattern. The objective is to report the experience of nursing students in carrying out the physical examination in the immediate puerperium. The experience's description of the practical classes in the Joint Accommodation of a public maternity hospital in Salvador-Bahia was realised from March to July 2019. The relevance of a thorough physical examination to prevent possible complications, from minor injuries to the maternal death due to possible difficulties during the period. Mucous membranes, breasts, Pinard Safety Globe formation, lotion, perineum, surgical incision / dressing (if any), genitals, signs of edema, hyperemia, pain, extremity perfusion, Homans sign, vital signs, eliminations, sleep and rest pattern, mood, relationship with the Newborn (NB), breastfeeding, medications in use and doubts about the care with the NB. The dialogue helped to carry out the anamnesis and to obtain information, complementary to the data in the medical records, which enabled the creation of personalized care and discharge plans. Teacher supervision detailed the care necessary given to the findings. Uterine changes and the physiological involution process aroused the students' attention due to the need for tactile reassessment and documentation of the findings, fast identification of possible complications in the immediate puerperium. Thorough physical examination in the immediate puerperium identifies complications that may interfere with the recovery of the puerperal woman and prevent maternal mortality. Thus, theoretical / practical training in graduation contributes to fundamental professional quality in the care of puerperal women.
KEYWORDS: Nursing Care. Postpartum Period. Education, Nursing. Physical Examination.

1 I INTRODUÇÃO

O período gravídico-puerperal é dividido em pré-natal, parto e puerpério. A última fase do ciclo também inspira cuidados, especialmente na fase imediata ao pós-parto, pois as principais complicações que ocorrem nesse período podem ser reversíveis, mas diante de assistência ineficaz e negligente contribuem para o aumento da mortalidade materna. Esta é considerada como um problema de saúde pública global, portanto a existência de um espaço para prestar assistência ao binômio mãe-filho se faz necessário para manutenção da saúde e bem-estar de ambos.

Pelas características distintas, o puerpério divide-se em fases temporais: imediato, que se inicia após a dequitação placentária até o décimo dia de pós-parto; mediato, a partir dos 11 dias até os 22 dias; tardio, dos 23 dias até 45 dias de nascimento ou aborto e remoto, após 45º dia (BRASIL, 2016). As complicações obstétricas ocorridas no período imediato representam aproximadamente 75% de todas as causas de mortalidade materna, no Brasil, como a atonia uterina (hemorragia), hipertensão, eclampsia e trombose venosa profunda (TVP), sendo as duas primeiras mais prevalentes no Brasil (OPAS, 2018; LEITE, 2017).Os óbitos advindos dessas intercorrências poderiam ser evitados, visto que os tratamentos

implementados para prevenção e cura são amplamente conhecidos pelos profissionais que atuam na área.

A morte de mulheres no período gravídico puerperal tem relação íntima com as intervenções desnecessárias, omissões e tratamentos inadequados. Falhas essas que podem estar sobrepostas e favorecer a piora do quadro de saúde da puérpera. Diante dessa conjuntura, a presença da enfermeira na unidade de Alojamento Conjunto (ALCON) é fundamental, pois seu processo de trabalho a institui como elo entre os membros da equipe, a mulher, o recém-nascido e sua família, o que favorece uma abordagem integral e multiprofissional (MERCADO, 2017).

Ademais, a disponibilidade para a escuta ativa oferecida pela enfermeira é nuance elementar, por proporciona à puérpera um momento de fala sobre sua condição clínica, seus sentimentos e percepções sobre o próprio corpo. Outrossim, o diálogo e acolhimento auxiliam na diminuição da ansiedade, mitigação de dúvidas e angústias, principalmente para primigestas (FERREIRA et al, 2018). Tais estratégias fortalecem o vínculo entre profissional e usuária, o que favorece o prognóstico de saúde dessa mulher, colocando-a no centro das ações de cuidado.

Quanto mais próxima a enfermeira, mais segura a puérpera se sente para falar sobre suas dores, medos, angústias e percepções acerca do próprio corpo e do seu filho. Assim, um olhar atento da profissional é importante para que não passem despercebidas alterações que são possíveis, como os fenômenos puerperais involutivos e progressivos, loquiação e lactação, entre outros. Associado à escuta ativa, a anamnese e o exame físico minucioso garante um cuidado humanizado e individualizado para cada mulher, pois ao coletar informações sobre o estado da paciente, o foco está nas modificações e alterações físicas que ocorrem no período puerperal (SILVA, 2020).

Dessa forma, sua implementação visa o cuidado personalizado para cada mulher, uma vez que fornecerá os dados necessários para o histórico. Também é capaz de definir diagnósticos para planejar ações e intervenções necessárias, além de monitorar e acompanhar a evolução da mulher frente à uma intercorrência. A enfermeira deve primar pela identificação de achados clínicos no corpo da mulher, e sua fala, correlacioná-los com a anamnese e o quadro fisiológico esperado para sua recuperação em uma avaliação sistematizada, centrada nas necessidades biopsicossociais da mulher prevenindo, assim, a mortalidade materna (BRASIL, 2006; FERREIRA et al, 2018).

A partir desse cenário, justifica-se a importância de compartilhar o aprendizado durante a graduação em enfermagem acerca das boas práticas na assistência puerperal. Tais condutas oportunizam o pensamento crítico na formação profissional. Deste modo, este artigo tem por objetivo relatar a experiência de graduandas de enfermagem na realização do exame físico no puerpério imediato.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de experiência, elaborado a partir das vivências de estudantes do curso de enfermagem nas aulas práticas da disciplina “Cuidados de Enfermagem a Mulher na Maternidade”. O lócus do estudo foi uma maternidade pública da cidade de Salvador, Bahia, atividades que ocorreram no período de março a julho de 2019.

A fim de registrar as atividades acadêmicas, impressões e experiências, as discentes usaram um diário de campo, comum às aulas práticas do curso. As vivencias a partir das trocas com as mulheres, os recém-nascidos e as famílias foram categorizadas e os achados discutidos com base em literatura nacional e internacional.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

O cuidado oferecido ainda na maternidade, oportuniza a promoção de saúde ao binômio. Os cuidados implementados têm potencial para contribuir no fortalecimento do vínculo, entre mãe e filho, principalmente a partir do estimulo a amamentação.

A assistência puerperal pode ocorrer também em outro espaço, na atenção básica, contudo o contato das profissionais de saúde com a mulher nesse espaço se dá mais tardiamente. Portanto, é mesmo a maternidade, o ambiente ideal para assistência precoce, pois tem a peculiaridade de podermos intervir sobre diversas necessidades que as mulheres recém-paridas apresentam.

No alojamento conjunto, o atendimento implementado pela enfermeira favorece também a autonomia na mulher, corrobora para a divulgação das ações pautadas nas políticas públicas de atenção à saúde da mulher (PNAISM). Essas ações contribuem para a promoção de saúde, como prevê a PNAISM, que propõe o cuidado centralizado no ser inteiro, além de prevenir agravos e mortes evitáveis (BRASIL, 2004).

Outra estratégia que tem agregado qualidade a assistência a mulher no ciclo gravídico puerperal é a Rede Cegonha, que tem em um dos eixos norteadores o cuidado a atenção puerperal.

3.1 O diálogo entre puérpera e discentes como estratégia para coleta de informações

Durante os atendimentos e a realização do exame físico, o diálogo entre graduandas e puérperas foi pensado na expectativa de identificar o máximo de informações possíveis, complementando os dados já presentes nos prontuários. Esse compilado de registros nos ajudariam a pensar o plano de cuidados e de alta personalizado.

É surpreendente constatar que o conhecimento adquirido nas atividades teóricas e práticas respaldaram cientificamente as intervenções realizadas, contribuíram para que assistência fosse de qualidade, incluindo experiências como o diagnóstico de intercorrências e a implementação de cuidado para prevenção dos agravos.

Segundo Dodou (2017), a enfermeira possui papel fundamental na assistência no pós-parto, pois fornece informações fundamentais para as puérperas acerca das modificações decorrentes do parto, cuidados com o RN e principalmente orientam, encorajam e apoiam no processo de adaptação e amamentação, fazendo com que o vínculo entre a mãe e o bebê seja fortalecido.

A vivência no alojamento conjunto nos mostrou que as orientações empoderam as mulheres, faz com elas se sintam mais seguras por encontrarem apoio em uma profissional capaz de instrumentalizá-las naquele momento. Vale destacar que as atividades educativas e abordagens em geral não devem se restringir somente ao momento do puerpério, mas que este seja um processo contínuo, desde o pré-natal, e abranja todo o período da gestação, para que a puérpera possa tomar ciência da real importância, e assim interferir no seu cuidado (BRASIL, 2016).

O período puerperal é um momento atípico na vida da mulher, repleto de novidades para as pessoas que estão inseridas neste contexto, é um período de descobertas, carregado de um turbilhão de sensações e sentimentos, e do medo inclusive de não dar conta, ou de não saber como agir diante da nova rotina, da nova realidade. Deste modo, o apoio do profissional, pode fazer com que tudo fique mais leve, pois com as orientações, elas conseguem se sentir mais seguras, e direcionar o cuidado consigo e com o seu bebê (PUNTEL,2016).

Sobre o conteúdo que permeia as orientações feitas no alojamento conjunto, vale ressaltar que estas devem incluir além de cuidados com o RN, o momento é oportuno para abordar aspectos da saúde da mulher, como cuidados com a saúde dela além do período puerperal como exames preventivos, vacina, saúde sexual e reprodutiva. A mulher também deve despertar a centralidade da atenção, pois há muitos riscos para ela nesse momento. Especificamente das alterações puerperais o destaque é a atonia uterina, hemorragia pós-parto, risco de infecção, entre outros (BRASIL,2016).

Sendo assim, a educação em saúde precisa ser pautada em ações que tenham a participação efetiva das puérperas, e que de alguma forma estimulem reflexões, como a importância do auto cuidado. Esse momento deve envolver além de uma fala acessível, um discurso claro e objetivo para que seja promovida uma escuta atenta e sensível, objetivando a criação e o fortalecimento de vínculos, entre a mulher e o profissional.

A estratégia de educação em saúde é comumente incorporada ainda na graduação, no sentido de formar profissionais mais atentos as demandas das mulheres, sanando todas as suas dúvidas, e para adquirir o hábito de orientar as mulheres, valorizando as suas crenças e saberes (DODOU,2017). Ao longo da graduação há incentivo constante a promoção da saúde a partir de ações educativas.

3.2 O espaço da avaliação de enfermagem para promoção de vínculo e educação em saúde

A unidade de alojamento pode ser identificada como um espaço com grande potencial para acolher as mulheres e seus filhos, deste modo, no período em que eram feitas as avaliações físicas, aproveitávamos para observar a relação de vínculo entre o binômio mãe e recém-nascido. Tratava-se de um momento estratégico para sanar dúvidas e orientar acerca dos cuidados com o coto umbilical do RN, banhos, trocas de fraldas, pega e posição mais adequada para a amamentação.

Tais ações foram norteadas a partir da Educação em Saúde, as metodologias utilizadas para promovê-la contribuem para fortalecer a autonomia da puérpera no seu autocuidado e nos cuidados ao RN. A enfermeira desempenha papel de educadora e nesse momento deve ouvir, responder aos questionamentos com linguagem acessível e demonstrar disponibilidade para escutar a mulher.

A habilidade de escuta deve ser apreendida ainda na graduação, pois favorece a construção de uma assistência pautada na individualidade de cada paciente. Portanto, cabe à profissional orientar, ainda, sobre aspectos da cicatrização do coto umbilical, imunizações e vacinas do bebê, a importância sobre o aleitamento materno (AM) exclusivo até os seis primeiros meses e informar para prevenir quadros de mastite, por exemplo (BRASIL, 2006; FERREIRA et al, 2018).

3.3 O exame físico minucioso para identificar e prevenir complicações no puerpério

O exame físico minucioso foi uma habilidade desenvolvida nas atividades em laboratório e aprimorada na prática em maternidade. Durante as aulas foi possível reconhecer a relevância do exame físico, através dele pudemos identificar, intervir e prevenir complicações.

Nesse sentido, foram instituídas avaliações do couro cabeludo, das mucosas, das mamas, mamilos, do abdome, incisão/penso cirúrgico (se houvesse),do fundo do útero, percebendo a formação do Globo de Segurança de Pinard, da genitália, da loquiação (volume, coloração, aspecto e odor), períneo(fissuras, lesões, presença de episiorrafia, deiscências de sutura), nos membros inferiores observando sinais de edemas, hiperemia, algia, perfusão de extremidades e investigando a presença do Sinal de Homans. Também foram avaliados os sinais vitais, presença e aspecto das eliminações, humor, medicações em uso e o padrão de sono e repouso. O exame apurado possibilitou a identificação de achados importantes, assim como a intervenção precoce prevenindo desde agravos de menor risco até a morte materna.

O exame físico viabiliza o cuidado humanizado e individualizado a mulher, uma vez que fornecerá os dados necessários para implementação de cuidados, bem como identificar os problemas, definir diagnósticos, e poder planejar as ações e intervenções necessárias,

além de monitorar e acompanhar a evolução da paciente frente à uma intercorrência. Tem por objetivo, coletar informações sobre o estado da paciente, dando destaque para as questões puerperais, modificações e alterações que ocorrem neste período (DIAS, 2018).

É imprescindível esse olhar atento, para que não passem despercebidas alterações que são possíveis para essa fase do puerpério, esse problema é considerado um marcador de desenvolvimento regional pela Organização Mundial de Saúde (OMS), visto que a causalidade dos óbitos geralmente é prevenível e pode ser reversível a partir de uma assistência baseada na percepção profissional de sinais de adoecimento. Nesse ínterim, o Brasil aponta uma taxa de mortalidade materna considerada alta, de12 mortes por 100.000 nascidos vivos, que podem ocorrer em qualquer fase do ciclo gravídico-puerperal (MARTINS,2017).

3.4 A inserção de discentes no espaço da maternidade realizando semiotécnica em obstetrícia para a formação profissional

Dentre os fenômenos fisiológicos observados, as alterações uterinas e o processo de involução com a formação do Globo de Segurança de Pinard despertou a atenção das alunas, especialmente pela necessidade da reavaliação tátil e documentação dos achados para identificar rapidamente as possíveis complicações no puerpério imediato.

Esse deve ser pautado na humanização, integralidade, horizontalidadee o domínio da semiotécnica no cuidado, superando a dicotomia teoria-prática. Isto orienta a formação para a necessidade da assistência de enfermagem no alojamento conjunto está voltada para a práxis em saúde, assistindo sua clientela com vistas a intervir e prevenir riscos aos quais as puérperas estejam expostas.

4 | CONCLUSÃO

Os resultados mostram que o exame físico de qualidade no pós-parto imediato favorece a identificação de complicações que podem interferir na recuperação satisfatória da puérpera e o retorno com seu filho ao ambiente familiar e comunitário. Reforçando que existem muitas ações para serem desenvolvidas na atenção primária, e que a escuta sensível e qualificada é fundamental para prevenir e diminuir os riscos e intercorrências. Nestes cenários, a formação teórico/prática adquirida durante a graduação, contribui para qualidade profissional fundamental na assistência de puérperas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **MANUAL TÉCNICO.** Brasília- DF, Ministério da Saúde, 2006. Assunto: PRE-NATAL E PUERPÉRIO: ATENÇÃO QUALIFICADA E HUMANIZADA.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica da Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico.** Ministério da Saúde. Brasília - DF, 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf.

DIAS et al. **Ações do enfermeiro no pré-natal e a importância atribuída pelas gestantes.** Revista Sustinere, Rio de Janeiro-RJ, v 06, n 1, p. 52-62, janeiro-junho, 2018. Disponível em: www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/sustinere/ Acessado em: 05/03/2021 ISSN-2359-0424

DODOU, Hilana Dayana et al. **A prática educativa realizada pela enfermagem no puerpério: representações sociais de puérperas**. Rev. Brasileira de Enfermagem, Brasília, v.70, n. 6, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000601250&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 06 mar. 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0136.

FERREIRA, A. P. et al. **O enfermeiro educador no puerpério imediato em alojamento conjunto na perspectiva de Peplau**. Revista Eletrônica de Enfermagem. v20 2018. Acessado em: 05/03/2021. Disponível em: http://doi.org/10.5216/ree.v20.45470 DOI: 10.5216/ree.v20.45470

LEITE, J. R. **COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS NO PUERPÉRIO IMEDIATO E SUA RELAÇÃO COM O TIPO DE PARTO**. Instituto Integrado em Saúde. Campo Grande-MS, 2017. [Online]. Disponível em: https://inisa.ufms.br/files/2019/06/COMPLICA%C3%87%C3%95ES-OBST%C3%89TRICAS-NO-PUERP%C3%89RIO-IMEDIATO-E-SUA-RELA%C3%87%C3%83O-COM-O-TIPO-DE-PARTO.pdf Acessado em: 04/03/2021

MARTINS, A. C. S. SILVA, L. S.; **Perfil epidemiológico de mortalidade materna**. Revista Brasileira de Enfermagem. Juiz de Fora-MG, 2017. Online. ISSN 1984-0446 Disponível em: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0624 Acessado em: 04/03/2021

MERCADO, N.C; SOUZA, G.D.S; SILVA, M.M.J. et al. **Cuidados e orientações de enfermagem às puérperas no alojamento conjunt**o. Revista de Enfermagem UFPE online, Recife, 11(Supl. 9):3508-15, set., 2017. ISSN: 1981-8963 DOI: 10.5205/reuol.10620-94529-1-SM.1109sup201702.

OPAS-Organização Panamericana de Saúde. OPAS-BrasilL **Folha informativa - Mortalidade materna**. Brasília-DF. OPAS-2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5741:folha-informativa-mortalidade-materna&Itemid=820 Acessado em: 05/03/2021

SILVA, Lilian Puglas da et al. **Assistência puerperal e a construção de um fluxograma para consulta de enfermagem**. Rev. Bras. Saúde Materno Infantil, Recife, v. 20, n.1, p. 101-113, mar. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292020000100101&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 6 mar. 2021. http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042020000100007.

CAPÍTULO 17

FISHING INDUSTRY BY-PRODUCTS: FURTHER APPLICATIONS IN FOOD, PHARMACEU TICAL AND COSMETIC INDUSTRIES

Data de aceite: 01/05/2021

Ana Cristina Mendes Ferreira da Vinha
FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Universidade Fernando Pessoa), Porto, Portugal
REQUIMTE/LAQV, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Joana Barbosa
FCS – UFP, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

Carla Sousa
FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Universidade Fernando Pessoa), Porto, Portugal

ABSTRACT: The agro-food industries, including the fishing industry, annually produce large quantities of by-products, whose valuation is still minimal or practical null. Currently, it is known that only a small part is reused for direct animals feeding or for composting. Considering that these by-products contain important levels of nutrients and bioactive compounds, some alternative ways of using by-products from the fishing industry are mentioned, namely for pharmaceutical and cosmetic industries. Nevertheless, the importance of sustainability must be taken in consideration, once it is an overly complex concept that involves economic and social development, without causing major damage to the environment. Biotechnology advances for marine by-products conversion into products of interest are numerous. Despite this, the fish sector is facing several issues such as wild fish stocks reduction while, at the same time, aquaculture rises, augmentation of the importations on a global market, and consumers behaviors. All those influent parameters affect and complicate the definition of an upgrading strategy for the by-products as they directly depend to the raw material processed. In view of the importance that the fishing industry has at international level, this work has attempted to characterize and enhance the by-products generated by this activity, through a detailed description of the nutritional, chemical and biological properties presented in fisheries waste, which can benefit, in the near future, the food, pharmaceutical and cosmetic industries.
KEYWORDS: Fishing industry; fisheries waste; bioactive compounds, biological properties.

RESUMO: As indústrias agroalimentares, incluindo a pesca, produzem anualmente grandes quantidades de subprodutos, cuja valorização ainda é mínima ou praticamente nula. Atualmente, sabe-se que apenas uma pequena parte é reaproveitada para alimentação direta de animais ou para compostagem. Atendendo a que estes subprodutos contêm teores importantes de nutrientes e compostos bioativos, são mencionadas algumas formas alternativas de utilização de subprodutos da indústria pesqueira, nomeadamente para a indústria farmacêutica e cosmética. No entanto, deve-se levar em

consideração a importância da sustentabilidade, por se tratar de um conceito excessivamente complexo que envolve desenvolvimento econômico e social, sem causar maiores danos ao meio ambiente. Os avanços da biotecnologia para a conversão de subprodutos marinhos em produtos de interesse são numerosos. Apesar disso, o setor pesqueiro enfrenta diversos problemas como a redução dos estoques de peixes silvestres enquanto, ao mesmo tempo, a aquicultura aumenta, o aumento das importações no mercado global e o comportamento dos consumidores. Todos esses parâmetros influentes afetam e complicam a definição de uma estratégia de upgrade para os subprodutos, pois dependem diretamente da matéria-prima processada. Tendo em vista a importância que a indústria pesqueira tem a nível internacional, este trabalho procurou caracterizar e valorizar os subprodutos gerados por esta atividade, através de uma descrição detalhada das propriedades nutricionais, químicas e biológicas apresentadas nos resíduos pesqueiros, que podem beneficiar, em um futuro próximo, as indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética.
PALAVRAS - CHAVE: Indústria da pesca; resíduos pesqueiros; compostos bioativos, propriedades biológicas.

1 I INTRODUCTION

Scientific developments of the last 50 years have led to a much-improved understanding of the functioning of aquatic ecosystems, and to global awareness of the need to manage them in a sustainable manner. Thus, the importance of utilizing fisheries and aquaculture resources responsibly is now widely recognized and prioritized. With global demand slowing and trade tensions contributing to a more challenging market, multiple major seafood exporters are seeing trade contractions in 2019 following positive performances in 2018, particularly in Asia. China's total seafood exports are likely to be down significantly for the year, while the export revenues of Indonesia, India and the Philippines are also set to take a hit.[1] With the increase of the fishing industry also increases a high amount of by-products with significant economic and environmental impact.[2] In fact, the reuse of agro-industrial by-products can represent a renewable source for food, pharmaceutical and cosmetic constituents already in use, or even originate new added value ingredients with functional properties.[3]

In view of the above, the dynamic in the scope of scientific research has increased, focusing on the valorization of by-products and food waste, reporting nutritional and chemical composition and their possible integration in foods, pharmaceutical and cosmetics products.[4]

1.1 Fishing Industry

By 2050, world food production is expected to double due to the increasing population rate and due to changes in eating habits. The fishing industry is a major export sector of fish and other marine products.[5] All over the world, fish can be obtained through capture and/or aquaculture. With approximately 1200 ports, the European Union (EU) possesses

the largest maritime surface in the world and, consequently, the largest merchant fleet.[6] The sea route represents 90% of its foreign trade. In 2018, for instance, ~84.4 million tons of fish were caught in the sea and the total value of production derived from capture and aquaculture was ~178.5 million tons.[7] In fact, last year, approximately 131 (85%) million tons were directly utilized as food and the rest (15%) was underutilized as live bait for fishing, ornamental products (pearls and shells), feed for carnivorous farmed species and marine worm. There has been a sustained growth in the fish supply during the last 50 years with an average growth rate of 3.2% each year which is higher than the growth rate of world's population (1.7%).[7]

Therefore, the per capita fish supply increased by 17.5% over the past 10 years. Moreover, the production of fish in China, Indonesia, India, and Russia has increased while fish production decreased in other countries over the ten years period.

In Portugal, the fishery sector is a relevant economic activity that promotes a significant importance in the gross domestic product (GDP) and in the national gross added value (GVA). As a matter of fact, Portugal stands out, among the EU countries, for its peripheral location and for its vast exclusive economic zone, resulting from an extensive continental coastline and, also, from the archipelagos of Madeira and Azores. Moreover, fishing is an important source of livelihood for riverine populations.[8] According to the National Portuguese Statistics Institute, the national production of aquaculture in 2019, the most recent information available, was 11.259 tones and generated revenue of 75.2 million euros, which reflected increases of 17.8% in quantity and 38.9% in value, compared to 2018.[9] Portugal is the largest consumer of fishery at EU level (~55.6 Kg/per capita/year) and the 3rd largest consumer worldwide, after Iceland (~90.9 Kg) and Japan (~61.2 Kg). This high consumption is explained by the fact that the Portuguese consumed high amounts of dry salted cod. National and international fishing is also responsible for the creation, valorization, and internationalization of processing industries. This trend must, however, take hold and deepen do more processing of fishery products, to create more value and reduce dependence on imported raw materials. Thus, and as priority objective, the verticalization of production can be identified by national and international industries, driving the increase in exportation, and opening new markets for healthy competition.

1.2 Industry *versus* Environmental Impact

The global population is predicted to reach 9.3 billion by 2050, with a projected increased food demand between 50-70%. In this context of growing demand, ~868 million people are chronically under-nourished, equating to one in eight people worldwide. At the same time, it is foreseen that over one third of all food produced globally for human consumption goes to waste.[10] Therefore, reducing the scale of losses and waste throughout the entire food system is a determinative step towards improving global food security. Europe, like other parts of the world, is currently facing major climate changes that include

habitat loss and degradation, extreme weather events, environmental contamination due to urbanization, agricultural intensification and increased consumption of natural resources. These environmental changes are a consequence of human activity and are leading to loss of biodiversity, increase in natural disasters, threat to access to food, water and energy, impact on human health and degradation of environmental quality. [11,12] Biodiversity is essential to human well-being and offers several benefits. Since ecosystems are adapted to meet human needs (such as water supply, food production, sourcing raw materials, etc.), there must be a balance between protecting the integrity of the environment, ecosystem, and the guarantee of human health. The social and political challenge is to decide which ecosystems are desired in certain habitats in a certain period.[12] Thus, sustainable development involves an integrated approach of social, economic, and environmental dimensions, and depends on considerable efforts in terms of innovation.[13] Moreover, food waste is an extremely important issue for today's society, since it causes a high negative impact on social, economic, and environmental levels. Therefore, the reduction of food loss and waste is one of the greatest objectives to be achieved worldwide. According to Bond et al. [10], food waste refers to edible food products, which are intended for human consumption, but usually are rejected, lost, degraded, or consumed by pests, not including inedible or undesirable parts of food products. Food loss occurs in production, storage, transportation, and processing, which are the chain's phases with the lowest return. On the other hand, food waste occurs at the end of the food supply chain, which includes sales and final consumption, synonymous with greater potential in the value chain, which represents higher costs. Thus, the reduction in these losses over the food system will improve the availability of food in the future and is thus an important step towards achieving global food security. Therefore, the food processing sector, like other natural resource-based processing industries, produces high amounts of food waste and by-products. Due to the presence of different values compounds in by-products and food residues, the main objective is to isolate and use these high biological components (e.g., proteins, peptides, polysaccharides, fibers, flavorings, phytochemicals, and pharmacological ingredients).[14,15]

The world marine capture fisheries contribute more than 50% of the total world fish production. About 70% of fish is processed before final sale, resulting in 20-80% of fish waste depending on the level of processing and type of fish. The majority of fish wastes are disposed of in the ocean. At the industrial level, fish residues and by-products promote high costs for industries, including storage in cold stores and their transport, before being sent to landfills.[16] This significant amount of organic waste, produced during the various stages of the fishing production chain, consists of cheap and high quality raw material, which can be used in the future.[17]

2 I ENHANCEMENT OF FISH BY-PRODUCTS

In general, fish by-products are not usually easily marketed due to their low acceptance by consumers or due to strict health regulations imposed and relative to the obtaining, transportation, storage, handling, processing and use of by-products. In the past, fish by-products were considered low commercial value; however, in recent years they have gained more attention due to the possible use for several purposes.

The viscera, head, spines, fillets (pieces resulting from the "sawdust"), skin, fins, and scales constitute a biomass with several uses, including: fish meal production (only from wild fish); fish oil; fish paste; fish strips; fertilizers; animal feed; ensiled; bioensylates; protein hydrolysates; gelatine; chondroitin sulfate; skins; pharmacological molecules, cosmetic and nutraceutical interest (omega 3 fatty acids such as EPA and DHA), important minerals (calcium), collagen, peptones, hyaluronic acid, among others).[18,19] Considering the mentioned products, some allow a complete waste conversion, namely fish meal and protein hydrolysates. However, all the fish by-products are likely to be used for other purposes and other industrial areas (Figure 1).

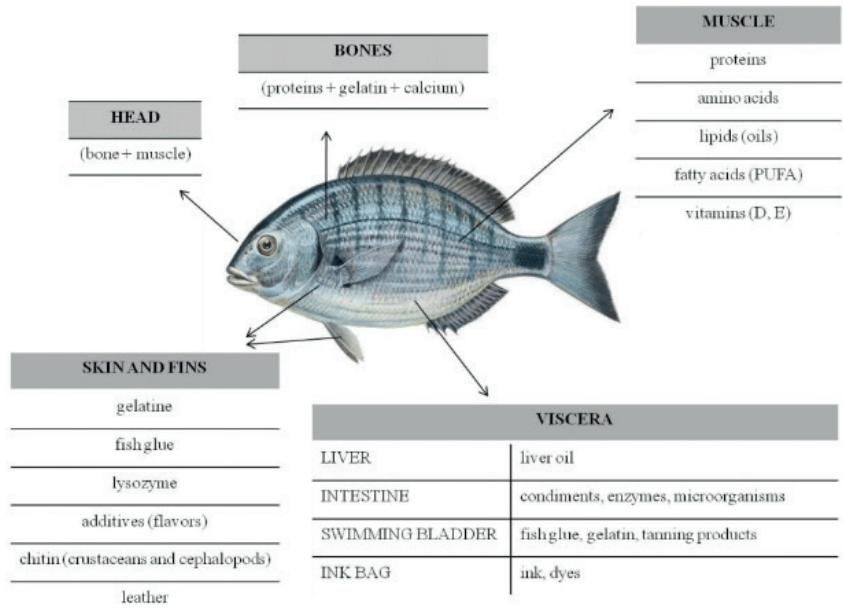



Figure 1. Possible application of fish by-products.

According to Figure 1, all disposable parts by the fish industry can be valued. For example, heads and strips / fillets can be used directly as food for human consumption (sausages, cakes, gelatine and fish sauces),[20] while other by-products may incorporate

feed, fertilizers, biogas, products dietary (chitosan),[16] pharmaceuticals (molecules and oils),[20] natural and cosmetic pigments (collagen).[15, 21] On the other hand, other by-products, such as viscera and other internal organs, need to be processed quickly due to their high perishability, providing protein hydrolysates or specific enzymes (pepsin, trypsin, chymotrypsin, collagenases, and lipases).[22] Cartilage and bones may integrate pharmaceutical products (powders, creams and capsules) due to their high content of collagen, calcium and phosphorus.[23]

According to Khawli et al.[24], activities linked to fisheries sectors produce substantial amounts of by-products which, although they are often rejected or used as low-value ingredients in animal feed, are considered as a potential prominent source of bioactive compounds, with important functional properties. Therefore, they can be isolated or concentrated, giving them added value in high-end markets, such as nutraceuticals or cosmetics.

There are two main aspects for fish by-products production: i) mass exploration, the main sectors which derived from this approach are fertilizers, energy and animal feed; ii) small volume exploitation for higher added-value for sectors as nutrition, health food, nutraceutical, cosmetic or pharmacy. The main difference between these two aspects is the absorption capacity of the market and the income added by the market (Figure 2).

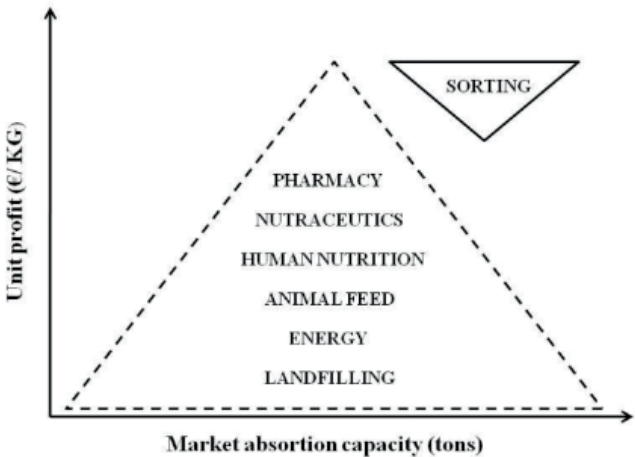



Figure 2. Scale of marine by-products upgrading modes.

The sorting is a key factor of success to upgrade by-products in high value products because the sectors which treat them work on specific compounds contained in specific type of by-products (e.g., collagen in skins), sometimes in specific species (e.g., siki liver oil for aeronautics).

The consumer market has become accustomed to the introduction of new innovative products, which forces production companies to design new product lines and to use updated processing technologies. Thus, in view of the aforementioned, and in accordance with the objective of this work, the following subchapters will focus on compounds and ingredients resulting from the waste / by-products of the fishing industry, in a perspective of valuing and making known the importance of using these in different applications in the food, pharmaceutical and cosmetic areas.

2.1 Fishmeal

Fishmeal is a traditionally used livestock feed supplement. Nutritive value of fish feed depends largely on the quality of protein of the ingredients used in the formulation of feed. Fishmeal has been established as the most reliable source of protein used in fish feed formulation thorough out the globe, due to their high protein content (usually 60-75%), excellent amino acid profile (high levels of lysine, methionine and cysteine, three of the essential amino acids which the animal bodies cannot synthesize), high nutrient digestibility and lack of antinutrients. It is also a good source of B-group vitamins like cyanocobalamine (B12), chlorine, niacin, pantothenic acid and riboflavin, and several minerals, like calcium, phosphorus, copper and iron. In fact, aquaculture production is dominated by Asian countries being China the biggest producer (58795.3 thousand tones (Tt)) followed by Indonesia (14330.3 Tt), India (4884 Tt), Vietnam (3411.Tt), Philippines (2337.6 Tt), Bangladesh (1956.9 Tt), Republic of Korea (1567.4 Tt), Norway (1332.5 Tt), Chile (1227.4 Tt) and Egypt (1137.1 Tt).[1] As aquaculture increases in production numbers, it is natural that the demand for fishmeal will become even higher. This flour can also serve as an ingredient for other food products. There are some published works describing future applications of fish and their by-products as flour in baked foods for human nutrition. For instance, Fasasi et al.[25] studied the functional characteristics of a corn flour with Nile tilapia flour (*Oreochromis niloticus*) proving that this new ingredient provides greater nutritional support and could be effectively incorporated into the food systems in countries with high fish production. Bastos et al.[26] investigated the enhanced mineral content of zinc, iron, potassium and calcium in wheat breads processed by fish fillet meal flours, showing the significant increase of these minerals in bread (4.2%, 8.4%, 12.6% and 16.8%, respectively). Hence, the addition of fish processing residue to breads is a way to provide essential nutrients to the population through a well-accepted, accessible, and low-cost product. Talib and Zailani [27] proved that tuna (*Thunnus albacares*) fishbone flour contains high levels of macro and micro minerals and can be used as an alternative ingredient to supply minerals for people who are allergic to dairy products. Due to high levels of calcium, tuna fishbone flour could be used for therapeutic purposes, as an ingredient in osteoporosis therapy drugs.

2.2 Fish Oils

Approximately 45% of the fish tissue remains after processing, including offals, fins, skin, internal organs, head, bones, which are not used as foods. Some of these fish processing by-products are utilized, but huge amounts are still discarded as wastes. In particular, fish processing by-products contain valuable protein and lipid fractions, as well as vitamins and minerals. Fish oils have well documented beneficial health effects.[28-30] They are readily available sources of polyunsaturated fatty acid (PUFA), especially the n-3 series consisting mainly of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), and the n-6 series including arachidonic acid (AA) and γ-linolenic acid (GLA). These PUFAs have many physiological functions, including preventing many diseases such as atherosclerosis, coronary heart disease, lower blood cholesterol levels, cancer, platelet mellitus, diseases of the bone joints, asthma, and preventing the aging process.[31] For example, EPA has been used for the treatment of arteriosclerosis and hyperlipemia since 1990 in Japan. However, the fish oil contents and fatty acid compositions of these fishes are not constant, and great variations are reported, in terms of fat content and fatty acid composition, for various marine.[29,30] Despite, ~50% of the fish body weight comprises fish processing by-products, usually such by-products are used to produce fishmeal (with fish oil as a by-product), or as fertilizers. Fish oil content depends on the fish species and tissue, and also due to feeding habits, environmental temperature, fish age and sexual maturity, and location of the catch. For instance, fish from tropical climate were found to have lower amounts of total lipids compared to fish from the Arctic region. Moreover, the levels of essential fatty acids in marine fish oil are significantly higher than those found in freshwater fish and aquaculture oils.[30]

Selmi and Sadok [32] found extensive lipid deposits in the head and belly cavity of mackerel and capelin. Pink salmon by-products have been reported to contain 10.9% oil in the heads and 2% oil in the viscera.[28] Tuna heads are known to be rich in omega-3 PUFA, mainly docosahexaenoic acid (DHA).[33,34] At pharmaceutical and cosmetic level, fish oil has been broadly reported as a potential supplement to ameliorate the severity of some skin disorders such as photoaging, skin cancer, allergy, dermatitis, cutaneous wounds, and melanogenesis.[31,34] Thus, there has been increasing interest in the relationship of fish oil with skin protection and homeostasis, especially with respect to the omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs). The topical and oral use of PUFAs present in fish oil is believed to be advantageous in the prevention and treatment of skin aging.[34,35] The use of these fatty acids in pharmaceutical and cosmetic products is already known, however, the use of fish oil (in a perspective of valuing the by-products of the fishing industry), could also be integrated in pharmaceutical and cosmetic formulation products, because in addition to PUFA, also contains minerals, vitamins A and D.

2.3 Proteins and Aminoacids

Fish is an important source of dietary amino acids for human to sustain an adequate protein nutrition and health. In fact, fish contains high amounts of protein and balanced proportions of all amino acids relative to human requirements. As previously mentioned, the nutritional composition of the fish depends on the species, age, gender, health, nutritional status and time of year.[24] Nevertheless, in general, different studies report that nutritional composition is characterized by considerable levels of proteins (15%-30%), lipids (0%-25%) and high water contents (50%-80%).[36,37] The healthy compounds present in fish composition are also part of its by-products. Therefore, it is necessary to analyze these by-products, especially regarding their nutritional properties.

According to Ghaly et al.[5] About 70-80% of fish muscle is made up of structural proteins and the remaining 20-30% is constituted of sarcoplasmic proteins with 2-3% of insoluble connective tissue proteins. Myofibrillar proteins are the primary dietary proteins that fish produce, representing 66-77% of the total protein content in muscle. These proteins contain about 50-60% of myosin and 15-30% of actin.[5] Regarding aminoacid profile, the proline contents found in by-products is higher than those described in the muscle (edible portion), with percentages above 5% vs. 3.5%. The skin, fishbone, and head display the highest contents of proline, values around 948.6, 932.4, and 883.5 mg/100 g of tissue, respectively.[36] Also, fish proteins contain many bioactive peptides that are easily absorbed and can be used for several metabolic activities.[38] Many peptides have been referred to as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, showing an important role in the treatment of arterial hypertension.[39] Several studies have been developed with the objective of reused non-edible fish and by-products of edible fish for the production of commercially enriched products. Several studies have been developed with the objective of reusing non-edible fish and by-products of edible fish for the production of commercially enriched products.[36-39] Thus, hydrolyzed proteins and extracted from industrial waste show to be a good alternative as bioactive compounds and / or natural ingredients, as they become a concentrated and purified product. According to Wangkheirakoam et al.[40], hydrolyzed proteins from fish not used for direct consumption or edible fish by-products can provide stability to food products, noble drugs and nutraceuticals. Peptides isolated from hydrolyzed proteins from several fish also showed other biological activities, such as antioxidant, anti-thrombotic and immunomodulatory.[40] *In vitro* tests have shown that the peptides have anticoagulant, anti-platelet properties and the ability to exert potent antioxidant activities in different oxidative systems.[39] So, enzymatic hydrolysis of protein can yield a by-product which is found to be rich in nutrients and bioactive compounds with pharmaceutical and industrial application as food.

Regarding the enzyme fraction of marine by-products, there has been research over the last 25 years on isolation, purification and characterization of enzymes from fish

intestines made it possible its applications in different industries such as food, natural skin care products, cosmetics and pharmaceuticals.[41] Hydrolytic enzymes, such as cod serine proteases, trypsin, chymotrypsins, elastase and serine collagenases. Because these cold-active or psychrophilic enzymes are more active at low temperatures than the correspondent mammalian or bacterial enzymes and plus have higher catalytic efficiency, higher sensitivity to heat and low pH and higher activity towards native proteins, they can be beneficial in different industrial processes, including medical, pharmaceutical, hygienic and cosmetic processes, because of the smaller concentrations needed due their higher catalytic efficiency.

2.4 Collagen and Gelatin

Collagen is largely available, as it can be extracted from many animal sources, it can be easily absorbed upon topical administration, and hence it is largely used in the cosmetic and pharmaceutical industry for the treatment of premature aging. Bioactive peptides, such as collagen hydrolyzed, are among the most used ingredients for the development of nutraceuticals - food or food ingredients that have defined physiological effects. During fish processing operations, the removal of products with collagen and gelatin can reach 30% of the total by-products obtained after filleting.[19] Fish skin waste is a good source of collagen and gelatin, which are regularly used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries. Collagen and gelatin are two different forms of the same macromolecule.[5] Collagen is a structural protein in connective tissue (skin, cartilage, tendons and bones) and is produced in connective tissue by fibroblasts in numerous epithelial cells. As is well known, collagen represents about 30% of the body’s protein mass and is essential in the structure of different types of tissues, providing rigidity and integrity to bones and skin. There are many types of collagen, the main ones being type I, II and III. Dermal fibroblasts produce elastin and collagen types I and III, along with other extracellular matrix proteins.[42] Gelatin formation results from the irreversible denaturation of the collagen molecules. To stop this denaturation process, a chemical or thermal treatment can be applied. For instance, heat treatment of collagen denaturation is used both in beauty techniques, in medical techniques such as orthopedics, plastic surgery, dental or ophthalmological treatments, but also in the pharmaceutical or food industry. Gelatin is commonly used in the food industry due to the different bioactivities of collagen peptides, especially high biocompatibility and bioavailability. Collagen can be extracted from both animal and vegetable sources, algae and marine organisms, including fish and their by-products. In pharmaceutical, cosmetic and food industries, the use of collagen of marine origin is preferred.[43] Collagen and other bioactive substances can be extracted from marine organisms. Among the marine organisms from which collagen is extracted are invertebrates such as jellyfish, sponges, sea urchin, octopus, but also vertebrates including cod, salmon and marine mammals. Unlike collagen of animal origin, collagen obtained from marine sources is more easily absorbed,

has low molecular weight and is preferable to industry due to low inflammatory reactions and low number of contaminants. In the cosmetic industry, marine collagen is successfully used for the treatment of wounds, burns and ulcers but also for antimicrobial protection, preventing the loss of moisture and heat from the injured tissue.[5,42] Moreover, physico-chemical and functional properties of fish gelatin have been extensively studied, especially in relation to its rheological, emulsifying, foaming, film-forming and sensory characteristics. Its composition is rich in non-polar amino acids, such as glycine, alanine, valine and proline. Gelatins are produced on a large scale from the skin and bones of terrestrial mammals, mainly of bovine and porcine origin, by alkaline or acid extraction. However, recently, the use of fish skin and bones for gelatin production has gained more interest due to greater safety, since there is no risk of disease transmission. Since it is made from by-products of the fish processing industry, marine gelatin avoids waste and pollution caused by this industry. In addition, gelatins extracted from fish by-products are accepted in some geographic areas due to religious objections related to animal origin.[44]

2.5 Minerals

Fish bones are normally separated after muscle proteins removal and contain ~60 to 70% of several minerals, mostly calcium, phosphorus and zinc.[2] For this reason, fish bones can be used as an important source of inorganic calcium, in which can be applied in the food industry. This mineral can be used to fortify powdered milk and other foods.[5,39] Fish bones are also a good source of hydroxyapatite, which consists in a phosphate calcium mineral form and can be used as bone graft material in medical and dental applications.[46] Hydroxyapatite was very attractive for using as bone implant material for a long period due to the close similarity with natural bone in composition and osteoconductive properties. Hydroxyapatite is also quite attractive as a bone substitute as it is non-toxic and non-immunogenic, has the desired mechanical strength and surface properties for bone regeneration. It is therefore used in orthopedic and dental applications. Currently, it is possible to produce hydroxyapatite in a synthetic way, using chemical methods, however the advantages of hydroxyapatite from fish bone are more similar to human bone, greater biological activity, better physical-chemical properties, namely support and strength and , even lower production costs.

3 I CONCLUSIONS

Fish waste management has been one of the problems having the greatest impact on the environment all over the world. Fish farming detrimental effects on the marine environment in particular have become an issue of public concern. For instance, in European Union, several Directives, Decisions and Regulations were voted in an attempt to minimize the environmental impact of fisheries within the frame of Integrated Coastal Management.

This work showed that treated fish waste has found many applications among which the most important are animal feed, biodiesel/biogas, dietic products (chitosan, gelatin), natural pigments (after extraction), food-packaging applications (chitosan), cosmetics (collagen), enzyme isolation, soil fertiliser and moisture maintenance in foods (hydrolysates). In this context, scientific research can contribute to the sustainable exploitation of such fish resources, suggesting the most suitable methodologies and strategies for the valorization of these high added value products.

REFERENCES

1. FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Globefish highlights: a quarterly update on world seafood market. 2: 2019 with Jan.–Dec. 2018 Statistics.

2. Abdel-Shafy HI, Mansour MSM. (Solid waste issue: Sources, composition, disposal, recycling, and valorization). Egypt J Pet, 2018; 27(4): 1275-1290.

3. Szabo K, Cătoi AF, Vodnar DC. (Bioactive compounds extracted from tomato processing by-products as a source of valuable nutrients). Plant Foods Hum Nutr, 2018; 73(4): 268–277.

4. Faustino M, Veiga M, Sousa P, Costa EM, Silva S, Pintado M. (Agro-food by-ptoducts as a new source of natural food additives). Molecules, 2019; 24(6): 1-23.

5. Ghaly AE, Ramakrishnan VV, Brooks MS, Budge SM, Dave D. (Fish processing wastes as a potential source of proteins, amino acids and oils: A critical review). J Microb Biochem Technol, 2013; 5(4): 107-129.

6. European Commission (EC). Closing the Loop-An EU Action Plan for the Circular Economy. Brussels, Belgium. (2015).

7. FAO. The state of world fisheries and aquaculture. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2020; Rome.

8. Direção-Geral das Pescas e Aquicultura. (Plano Estratégico Nacional para a pesca 2007-2013). Lisboa, 2013.

9. INE. (Estatísticas da Pesca – 2019). Instituto Nacional de Estatística, 2019.

10. Bond M, Meacham T, Bhunnoo R, Benton TG. (Food waste within global food systems). A Global Food Security report, 2013. (www.foodsecurity.ac.uk).

11. Leung KMY, Yeung, KWY, You J, Choi K, Zhang X, Smith R, Zhou GJ, Yung, MMN, Arias.Barreiro C, An YJ, Burket R, Dwyer R, Goodkin N, Hii YS, Hoang T, Humphrey C, Iwai CB, Jeong SW, Juhel G, Kyriazi-Huber K, Lee KC, Lin BL, Lu B, Marin P, Nillos MG, Oginawati K, Rathnayake IVN, Shoeb M, Tan CH, Tsuchiya MC, Ankley GT, Boxall ABA, Rudd, MA, Brooks BW. (Toward sustainable environmental quality: priority research questions for asia). Environm Toxicol Chem, 2020; 39(8): 1485-1505.

12. Hamadache M, Benkortbi O, Amrane A, Hanini S. (QSAR approaches and ecotoxicological risk assessment). Ecotoxicol, 2020; 25: 615-638.

13. Seppänen L. (Learning challenges and sustainable development: A methodological perspective). Work, 2017; 57(3): 315-324.

14. Sadiq MB, Singh M, Anal AK. (Application of food by-products in medical and pharmaceutical industries). In A. K. Anal (Ed.), Food Processing By-Products and their Utilization, 1st ed, 2017. Wiley.

15. Vinha AF, Sousa C, Oliveira MBPP. Food waste and by-products recovery: nutraceutical and health potential of carotenoids as natural pigments. 1st ed. 2020. Lambert Academic Publishing.

16. Madende M, Hayes M. (Fish by-product use as biostimulants: an overview of the current state of the art, including televant legislation and regulations within the EU and USA). Molecules, 2020; 25(1122):1-20.

17. Larsen R, Eilertsen KE, Elvevoll EO. (Health benefits of marine foods and ingredients). Biotechnol Adv, 2011; 29(5): 508-518.

18. Cholewski M, Tomczykowa M, Micha, T. (A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids). Nutrients, 2018; 10(1662): 1-33.

19. Blanco M, Vázquez RIPM, Sotelo CG. (Hydrolysates of fish skin collagen: an opportunity for valorizing fish industry by-ptoducts). Mar Drugs, 2017; 15(131): 1-15.

20. Välimaa, AL, Mäkinen S, Mattila P, Marnila P, Pihlanto A, Mäki M, Hiidenhovi J. (Fish and fish side streams are valuable sources of high-value components). Food Qual Safet, 2019; 3: 209-226.

21. Alves AL, Marques ALP, Martins E, Silva TH, Reis RL. (Cosmetic potential of marine fish skin collagen). Cosmetics, 2017; 4(39): 1-16.

22. Pylak M, Oszust K, Frac M. (Review report on the role of bioproducts, biopreparations, biostimulants and microbial inoculants in organic production of fruit). Ver Environ Sci Biotechnol, 2019; 5: 597-616.

23. Halim NRA, Yusof HM, Sarbon NM. (Functional and bioactive properties of fish protein hydolysates and peptides. A comprehensive review). Trends Food Sci Technol, 2016; 51: 24-33.

24. Al Khawli F, Pateiro M, Domínguez R, Lorenzo JM, Gullón P, Kousoulaki K, Ferrer E, Berrada H, Barba FJ. (Innovative green technologies of intensification for valorization of seafood and their by-products). Mar Drugs, 2019; *17*: 689.

25. Fasasi OS, Adeyemi IA, Fagbenro OA. (Functional and pasting characteristics of fermented maize and Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) flour diet). Pak J Nutr, 2007; 6(4): 304-309.

26. Bastos SC, Tavares, T, Pimenta MESG, Leal R, Fabrício LF, Pimenta CJ, Nunes CA, Pinheiro ACM. (Fish filleting residues for enrichment of wheat bread: chemical and sensory characteristics). J Food Sci Technol, 2014; 51(9): 2240-2245.

27. Talib A, Zailani K. (Extraction and purification of yellowfin tuna fishbone flour as an ingredient of future traditional medicine). J Pharm, 2017; *7*(11): 8-14.

28. Spalvins K, Blumberga D. (Production of fish feed and fish oil from waste biomass using microorganisms: Overview of methods analyzing resource availability). Environl Climate Technol, 2018; *22*(1): 149-164.

29. Šilovs M. (Fish processing by-products exploitation and innovative fish-based food production). Res Rural Develop, 2018; *2*: 210-215.

30. Shahidi F, Ambigaipalan P. (Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits). *Ann Rev Food Sci Technol*, 2018; *9*: 1-37.

31. Febrianto R, Sudarno D. (Fish oil production process from waste catfish (Pangasius Pangasius) in Balai besar pengujian penerapan hasil perikanan (BBP2HP) East Jakarta). J Mar Coast Sci, 2020; 9 (2): 65-69.

32. Selmi S, Sadok S. (The influence of season on lipid content and fatty acids profile of Euthynnus alletteratus fillets and by-products). J. Muscle Foods, 2010; 21: 365-378.

33. Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. (Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Benefits and endpoints in sport). Nutrients, 2019; 11(1): 1-16.

34. Huang T, Wang PW, Yang SC, Chou WL, Fang JY. (Cosmetic and therapeutic applications offFish oil's fatty acids on the skin). Mar Drugs, 2018; 16(256): 1-20.

35. Dini I, Laneri S. (Nutricosmetics : A brief overview). Phytother Res, 2019; 33(12): 3054-3063.

36. Pateiro M, Munekata PES, Domínguez R, Wang M, Barba FJ, Bermúdez R, Lorenzo JM. (Nutritional profiling and the value of processing by-products from gilthead sea bream (*Sparus aurata*)). Mar Drugs, 2020; 18: 101.

37. Kundam DN, Acham IO, Girgih AT. (Bioactive compounds in fish and their health benefits). Asian Food Science Journal, 2018; 4(4): 1-14.

38. Franco D, Munekata PES, Agregán R, Bermúdez R, López-Pedrouso M, Pateiro M, Lorenzo JM. (Application of pulsed electric fields for obtaining antioxidant extracts from fish residues). *Antioxidants*, 2020; 9(2):90.

39. Senevirathne M, Kim S. Utilization of seafood processing by-products: medicinal applications. In: Advances in Food and Nutrition Research, 1st ed., Vol. 65., 2012. Elsevier Inc.

40. Wangkheirakpam MR, Mahanand SS, Majumdar RK, Sharma S, Hidangmayum DD, Netam S. (Fish waste utilization with reference to fish protein hydrolisate - A review). Fishery Technol, 2019; 56(8): 169-178.

41. Vannabun A, Ketnawa S, Phongthai S, Benjakul S, Rawdkuen S. (Characterization of acid and alkaline proteases from viscera of farmed giant catfish). Food Biosci, 2014; 6: 9-16.

42. Lupu MA, Pircalabioru GG, Chifiriuc MC, Albulescu R, Tanase C. (Beneficial effects of food supplements based on hydrolyzed collagen for skin care). Experimental and Therapeutic Medicine, 2020; 20: 12-17.

43.Silva TH, Moreira-Silva J, Marques AL, Domingues A, Bayon Y, Reis RL. (Marine origin collagens and its potential applications). Mar Drugs, 2014; 12: 5881-5901.

44. Duan R, Zhang J, Liu L, Cui W, Regenstein JM. (The functional properties and application of gelatin derived from the skin of channel catfish (*Ictalurus punctatus*)). Food Chem, 2018; 239: 464-469.

45. Abbey L, Glover-Amengor M, Atikpo MO, Atter A, Toppe J. (Nutrient content of fish powder from low value fish and fish byproducts). Food Sci Nutr, 2017; 5(3):374-379.

46. Shi P, Liu M, Fan F, Yu C, Lu W, Du M. (Characterization of natural hydroxyapatite originated from fi sh bone and its biocompatibility with osteoblasts). Mater Sci Eng C, 2018; 90: 706-712.

CAPÍTULO 18

FUNCIONAMENTO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS RIBOSSOMAIS EM PROCESSOS CARCINOGÊNICOS NO ORGANISMO

Data de aceite: 01/05/2021

Lara Parente Ribeiro
Discente do curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

Rochelle Andrade Feitosa do Nascimento
Docente curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

Francisco Lucio Tomas Arcanjo Filho
Docente curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

Igor Batista Almeida
Docente curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

Karine Moraes Aragão
Docente curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

Webertty Mayk Eufrásio de Figuerêdo
Docente curso de medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA

RESUMO: A expressão gênica é o processo pelo qual a informação hereditária contida em um gene é utilizada de modo a formar um produto gênico funcional, como proteínas ou RNA. O comprometimento em alguns dos processos celulares na síntese proteica, pode retardar severamente o crescimento celular e perturbar o desenvolvimento animal, podendo gerar células tumorais. Esse processo está correlacionado com as proteínas ribossomais reguladoras, destacando-se a proteína P53, que é um gene supressor de tumor, capaz de , impedir o desenvolvimento de uma neoplasia, através da inibição da proliferação celular elevada. Essa proteína se encontra com o seu funcionamento desregulado em boa parte dos tumores malignos, ressaltando a relevância do seu bom funcionamento e da sua importância no processo molecular, sendo o seu estudo de grande relevância, já que o câncer ainda é um grande obstáculo na sociedade, promove milhares de óbitos anualmente, precisando, dessa forma, ser mais compreendido.

PALAVRAS - CHAVE: Ribosomal proteins. Ribosomal RNA.Tumor suppressor protein p53.

FUNCTIONING OF GENE EXPRESSION OF RIBOSOMAL PROTEINS IN CARCINOGENIC PROCESSES IN THE BODY

ABSTRACT: Gene expression is the process by which the hereditary information contained in a gene is used in order to form a functional gene product, such as proteins or RNA. The impairment in some of the cellular processes in protein synthesis, can severely delay cell growth and disrupt animal development, possibly generating tumor cells. This process is correlated with the ribosomal regulatory proteins, especially the P53 protein, which is a tumor suppressor gene, capable of preventing the development of a neoplasm, through the inhibition of high cell proliferation. This protein is found to be dysregulated in most malignant tumors, emphasizing the importance of its good functioning and its importance in the molecular process, and its study is of great

relevance, since cancer is still a major obstacle in society , promotes thousands of deaths annually, thus needing to be better understood.
KEYWORDS: Ribosomal proteins. Ribosomal RNA.Tumor suppressor protein p53.

INTRODUÇÃO

A expressão gênica é o processo pelo qual a informação hereditária contida em um gene é utilizada de modo a formar um produto gênico funcional como proteínas ou RNA. O comprometimento em alguns dos processos celulares na síntese proteica pode retardar severamente o crescimento celular e perturbar o desenvolvimento animal, podendo gerar células tumorais. Esse processo está correlacionado com as proteínas ribossomais reguladoras, destacando-se a proteína P53, que é um gene supressor de tumor, capaz de impedir o desenvolvimento de uma neoplasia, através da inibição da proliferação celular elevada. Essa proteína se encontra com o seu funcionamento desregulado em boa parte dos tumores malignos, ressaltando a relevância do seu bom funcionamento e da sua importância no processo molecular, sendo o seu estudo de grande relevância, já que o câncer ainda é um grande obstáculo na sociedade, promove milhares de óbitos anualmente, precisando, dessa forma, ser mais compreendido. **Objetivo:** Evidenciar o papel da expressão gênica e proteínas ribossomais nos processos carcinogênicos e metastáticos no organismo humano.

METODOLOGIA

Para a busca bibliográfica, foram utilizadas ferramentas digitais, sendo estas: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED, NCBI, Harvard University e Science Magazine. Foram usados os seguintes descritores: “Ribosomal proteins”, “Ribosomal RNA”,“Ribosomal proteins and cancer”, “Tumor suppressor protein p53”, retirados do Descritores De Saúde(DECS) e, como critérios de inclusão, foram utilizados somente os artigos publicados entre 2014 e 2020, predominantemente de língua inglesa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A letalidade embrionária é resultante da perda completa de RPS19 ou Sbds, uma proteína nucleolar necessária para o processamento de RNAr, consolidando o seu papel de grande importância na biogênese do ribossomo e no crescimento e desenvolvimento celular, embora o efeito também seja atribuído à ativação anormal do supressor de tumor p53. A desregulação da rede supressora de tumor p53 e tradução alterada do RNAm são mecanismos que possuem grandes chances de estarem envolvidos em tais processos malignos e que a inativação de RB (proteínas retinoblastoma) em cânceres humanos resulta em biogênese ribossômica descontrolada e síntese de proteínas, ocasionando proliferação celular elevada[3]. A literatura nos mostra que mutações nos genes das proteínas ribossômicas

foram encontradas no câncer endometrial (RPL22), leucemia linfoblástica aguda de células T (RPL10, RPL5 e RPL11), leucemia linfocítica crônica (RPS15), câncer colorretal (RPS20) e glioma (RPL5). Além disso, foi realizada uma análise mais detalhada dos dados do TCGA e o resultado apresentado mostrou-se sugestivo, pois afirmava que o RPL10 e o RPL22 são excluídos nos casos de linfoma difuso de grandes células B, carcinoma adrenocortical e sarcoma, e que o RPL5 sofre mutação em alguns casos de tumor maligno da bainha do nervo periférico, um tipo de câncer no tecido conjuntivo que circunda os nervos[1]. É preciso ressaltar a possibilidade de nem todas que as mutações podem estar presentes em uma pequena subpopulação de células, sendo assim difíceis de serem identificadas. É sabido também que as CTCs (células tumorais circulantes), presentes no câncer de mama,expressam níveis elevados de algumas proteínas ribossômicas e reguladores de tradução e estão associadas com maior capacidade metastática. Consistente com esse achado foi observado que pacientes com maiores quantidades de subconjuntos de CTCs tenderam a apresentar um prognóstico pior.[2]

CONCLUSÃO

Através da análise dos artigos pesquisados, notou-se que as proteínas ribossomais juntamente com o funcionamento da expressão gênica estão interligadas com as alterações celulares, podendo desencadear o processo carcinogênico. As alterações na produção das proteínas ribossomais são significativas, levando primordialmente as mudanças celulares seguido de processos carcinogênicos no organismo humano, onde a transformação neoplásica requer inativação, através de mutações, deleções ou silenciamento epigenético de tumores com genes supressores que monitoram a homeostase celular, bloqueiam a proliferação não programada e impedem a sobrevivência celular ilegítima. Além do papel fundamental da p53 em detectar a constância da biogênese do ribossomo, coordenando o crescimento celular com a progressão do ciclo celular e mediando uma camada suplementar proteção contra o câncer.

REFERÊNCIAS

1. Goudarzi KM and Goudarzi KM: Role of ribosomal protein mutations in tumor development (Review). Int J Oncol 48: 1313-1324, 2016

2. Ebright RY, Lee S, Wittner BS, et al. Deregulation of ribosomal protein expression and translation promotes breast cancer metastasis. Science. 2020;367(6485):1468-1473. doi:10.1126/science.aay0939

3. L. Golomb et al. p53 and ribosome biogenesis stress: The Essentials. FEBS Letters 588 (2014) 2571–2579

4. Penzo M, Montanaro L, Treré D, Derenzini M. The Ribosome Biogenesis-Cancer Connection. Cells. 2019;8 10.3390/cells8010055

5. Dolezal, J.M., Dash, A.P. & Prochownik, E.V. Diagnostic and prognostic implications of ribosomal protein transcript expression patterns in human cancers. *BMC Cancer* **18,** 275 (2018). https://doi.org/10.1186/s12885-018-4178-z

6. Taghavi A, Akbari ME, Hashemi-Bahremani M, Nafissi N, Khalilnezhad A, Poorhosseini SM, Hashemi-Gorji F, Yassaee VR. Gene expression profiling of the 8q22-24 position in human breast cancer: TSPYL5, MTDH, ATAD2 and CCNE2 genes are implicated in oncogenesis, while WISP1 and EXT1 genes may predict a risk of metastasis. Oncol Lett. 2016;12:3845–55.

7. Ajore R, Raiser D, McConkey M, Joud M, Boidol B, Mar B, Saksena G, Weinstock DM, Armstrong S, Ellis SR, et al. Deletion of ribosomal protein genes is a common vulnerability in human cancer, especially in concert with TP53 mutations. EMBO Mol Med. 2017;9:498–507.

9. Yelick PC, Trainor PA. Ribosomopathies: global process, tissue specific defects. Rare Dis. 2015;3:e1025185.

CAPÍTULO 19

IMPLICAÇÕES DO COVID-19 EM PESSOAS COM DOENÇAS CRÔNICAS

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 19/03/2021

Maria Samara da Silva
Universidade Estácio de Sá
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/1520061272796752

Amanda Celis Brandão Vieira
Universidade Estácio de Sá
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/6144114979448055

Rayane Portela de Lima
Universidade Estácio de Sá
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/5017110252123848

Nanielle Silva Barbosa
Universidade Estadual do Piauí(UESPI)
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/1573380751471631

Kayron Rodrigo Ferreira Cunha
Universidade Estadual do Piauí(UESPI)
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/4729591385356319

Victor Hugo Fernandes Alcântara
Faculdade Uninovafape
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/8270759247509816

Ana Suzya Ervelem Sousa Silva
Faculdade de Educação São Francisco
Trizidela do Vale, Maranhão
http://lattes.cnpq.br/5003467854305347

Jaynne da Costa Abreu de Sousa
Centro Universitário Santo Agostinho-UNIFSA
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/5412393681575841

Allexya Ribeiro e Silva
Centro Universidade UniFacid (UNIFACID)
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/0105273887510496

Antonia Mylene Sousa Almeida
Faculdade de Educação São Francisco
FAESF
Trizidela do Vale, Maranhão
http://lattes.cnpq.br/9647225091323120

Kássia Monocléia Oliveira Evangelista
Universidade Estadual do Piauí (UESPI)
Teresina, Piauí
http://lattes.cnpq.br/8614159966694709

RESUMO: No final de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan na província de Hubei na China, foi identificada a síndrome respiratória aguda grave, o COVID-19, no qual, foi mostrou que pacientes com doenças crônicas com maior risco de complicações e mortalidade. Objetivou-se buscar evidenciar de possíveis complicações de pessoas em quadro patológico crônico e vítimas do SARS-CoV2. As comorbidades mais envolvidas nas complicações de pacientes positivos podem ser pessoas com quadro patológico crônica e idosos, podendo mostrar indicadores propensos para necessidade de suporte ventilatório e admissão nas UTI. O estudo trata-se de uma revisão Integrativa da literatura, pelo qual teve como embasamento na

busca dos achados no período de 2019 a 2021, estudos clínicos randomizados. A busca foi idealizada nas bases de dados em Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MEDLINE/PubMed. Os descritores usados nas bases de dados aplicando o operador Boleano ''AND'' associado entre si: Infecções por coronavírus; Doenças crônicas, coronovírus. Excluíram-se artigos duplicados, dissertações, revisões, teses, artigos de opinião e com conflito de interesse, revisões da literatura. Para a elegibilidade foram incluído estudos em todos os idiomas e com embasamento no objetivo proposto referindo-se de complicações de pacientes com doenças crônicas e vitimas COVID-19 (SARS-CoV-2). Tais evidências apontaram que 25% e 58,3% dos pacientes infectados portadores a doenças cardíacas subjacentes e hipertensão podem está mais predispostos ao risco de mortalidade devido às alterações de gravidade. Pessoas idosas e com doenças crônicas são mais propensas pra complicações de acordo com os achados, por serem sensíveis as comorbidades (hipertensão (69,5%), Diabetes (66,6%) e doenças do coração (63,3%)). Após análise dos estudos podemos concluir que pessoas com comorbidades crônicas, dentre eles portadores de hipertensão, diabetes, câncer, doenças pulmonares e hepáticas, estão mais suscetíveis a complicações da infecção pelo COVID-19. Dessa forma, idosos também podem ser vulneráveis.
PALAVRAS - CHAVE: Infecções por coronavírus; Diabetes; Hipertensão; Doenças cardíacas; Doenças crônicas.

IMPLICATIONS OF COVID-19 IN PEOPLE WITH CHRONIC DISEASES

ABSTRACT: At the end of December 2019 in the city of Wuhan in the province of Hubei in China, severe acute respiratory syndrome, COVID-19, was identified, in which, it was shown that patients with chronic diseases are at a higher risk of complications and mortality. The objective was to seek evidence of possible complications of people with chronic pathological conditions and victims of SARS-CoV2. The comorbidities most involved in the complications of positive patients maybe people with chronic pathological conditions and the elderly and may show indicators that are prone to the need for ventilatory support and admission to the ICU. The study is an integrative literature review, which was based on the search for findings in the period from 2019 to 2021, randomized clinical studies. The search was idealized in the databases in Virtual Health Library (VHL) and MEDLINE / PubMed. The descriptors used in the databases applying the Boolean operator ''AND '' associated with each other: Coronavirus infections; Chronic diseases, coronavirus. Duplicate articles, dissertations, reviews, theses, articles of opinion, and with conflict of interest, literature reviews were excluded. For eligibility, studies in all languages were included and based on the proposed objective referring to complications of patients with chronic diseases and victims COVID-19 (SARS-CoV-2). Such evidence pointed out that 25% and 58.3% of infected patients with underlying heart disease and hypertension may be more predisposed to the risk of mortality due to changes in severity. Elderly people with chronic diseases are more prone to complications according to the findings, as they are sensitive to comorbidities (hypertension (69.5%), Diabetes (66.6%), and heart disease (63.3%)). After analyzing the studies, we can conclude that people with chronic comorbidities, including hypertension, diabetes, cancer, lung and liver diseases, are more susceptible to complications of COVID-19 infection. In this way, the elderly can also be vulnerable.
KEYWORDS: Coronavirus infections; Diabetes; Hypertension; Heart diseases; Chronic

diseases.

1 I INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan na província de Hubei na China, foi identificada a síndrome respiratória aguda grave, o coronavírus 2019 (COVID-19), com a propagação do vírus mundialmente, em 11 de Março de 2020 foi decretado pela Organização Mundial Da Saúde (OMS) como pandemia o SARS-CoV-2 até o dia 15 de Dezembro índice global pela OMS foi que 71.351.695 casos confirmado e 1.612.372 mortes (OMS; Chen et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pertence a um genoma de RNA fita simples da família coronavidae do gênero Beta-coronavírus. O resultado do genoma codifica trata-se de proteínas de pico (S), envelope (E), membrana(M) e Nucleocapsídeo (N). A proteína S pode identificar o coletor da célula hospedeiro responsável pela fusão da membrana célula e pode ser fator principal pra neutralizar o anticorpo, a proteína N conecta com RNA viral para interagir com o rubonucleioproteína, a Proteína E pode ser responsável pela construção do viron e a proteína M desenvolve o vírus. O SARS-CoV 2 e o SARS-CoV usam conversão de angiotensina enzima 2 (ACE 2) como suporte de entrada do hospedeiro (Greco et al., 2020; Mayda Gursel & Ihsan Gursel., 2020).

A prevalência de complicações em pacientes com doenças crônicas vitima do coronavírus pode prever maior risco de complicações e mortalidade, como as doenças cardiovasculares podem ser alvos para o sistema cardiovascular como desenvolver complicações indiretas como arritmias, podendo desenvolver hipóxia e lesar o miocárdio, trombose microvascular e liberação sistêmicas de tempestade de ocitocina (Huang et al., 2020; Greco et al., 2020).

Pacientes com doenças crônicas vitimas do coronavírus mostrou que podem levar complicações e aumentar o índice para mortalidade, aproximadamente mais de 40% podem desenvolver complicações renal podendo desencadear alteração na função renal e lesão renal aguda. Evidencias mostraram que as comorbidades que implicam para o aumento de mortalidade e que pessoas mais velhas são mais afetadas de 65 a 85 anos e do sexo masculino (Chen et al., 2020;).

As comorbidades mais envolvidas nas complicações de pacientes positivos para o SARS-Cov-2 foram pessoas com quadro patológico crônico e idosos, podendo mostrar indicadores propensos para necessidade de suporte ventilatório e admissão nas UTI. As comorbidades que podem ser mais comuns são as diabetes, doenças hepáticas crônicas, doenças renal crônica, doenças cerebrovasculares, doença pulmonar crônica, hipertensão, insuficiência renal aguda (IRA) e doenças renal crônica (DRC) (Kolhe et al., 2020).

Desse modo, os achados desse estudo têm como objetivo buscar evidenciar possíveis complicações de pessoas em quadro patológico crônico e vítimas do coronavírus.

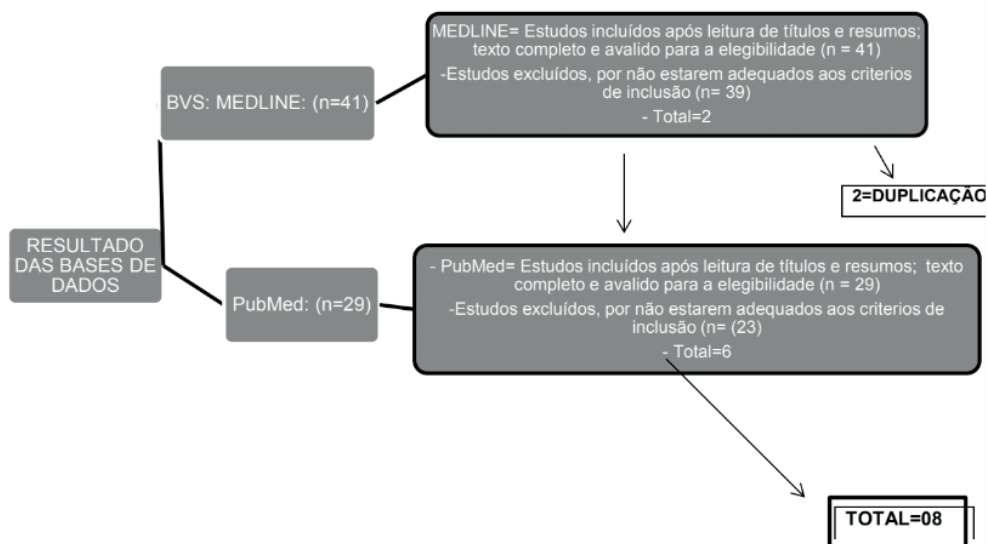
2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, pelo qual teve como embasamento na busca dos achados no período de 2019 a 2021, nos meses de Novembro, Dezembro de 2020 e Janeiro de 2021. Estudos clínicos randomizados. O período recorrente por se tratar de uma temática que ainda está sendo discutida na literatura.

A busca foi idealizada nas bases de dados em Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados nas bases de dados aplicando o operador Boleano ''AND'' associado entre si: Infecções por coronavírus; Doenças crônicas, coronovírus.

Excluíram-se publicações duplicadas, dissertações, revisões, teses, artigos de opinião e com conflito de interesse, revisões da literatura. Para a elegibilidade foram incluído estudos em todos os idiomas, foram adicionados estudos com embasamento no objetivo proposto referindo-se de complicações de pacientes com doenças crônicas e vitimas COVID-19 (SARS-CoV-2).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram localizados 70 artigos, porém, apenas 8 respondiam ao critério para a elegibilidade (Dados 01). Tais achados foram possíveis identificar que pessoas com doenças crônicas são mais vulneráveis a complicações do coronavírus (Quadro 01 & Quadro 02).

Dados01: Achados das bases de dados.

Fonte 01: Elaborado pelo autor.

AUTOR / ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	METODOLOGIA
Borges et al., 2020.	O impacto da pandemia de COVID-19 em indivíduos com doenças crônicas e a sal correlação com o acesso serviços de saúde.	O principal o objetivo descrever o impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com doenças crônicas e a sua correlação ao acesso a serviços de saúde durante este período.	O estudo foi estabelecido por um corte transversal descritivo analítico com pacientes com COVID-19 de em idade de 18 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a mais.
Hu et al., 2020.	Clinical Courses and Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease During the COVID-19 Epidemic in Hubei, China.	Objetivo do estudo foi analisar a exacerbação aguda e os resultados de pacientes com DPOC para possíveis prevalências de mortalidade durante o surto da pandemia.	- Ensaio clínico realizado na China na cidade de Wuhan com o intuito de investigar possíveis complicações em pacientes com comorbidades vítimas do COVID-19 com obstrução crônica; - Estudo realizado em Dezembro com 489 pacientes com DPOC acompanhado por telefone;
Guo et al.,2020.	Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study.	- Objetivo foi analisara comorbidades entre jovens e idosos, a fim de retratar tais complicações.	- Pesquisa multicêntrico abordando retrospectivo e laboratorial com pacientes vitimas do COVID-19 uma comparação de jovem e idosos com suas complicações associados a doenças crônica; - Grupos jovens (60-74); - Grupo idoso (≥ 75 anos); - Pacientes assintomáticos e residentes de Wuhan;
Xu et al., 2020.	Clinical Characteristics and Risk Factors of Cardiac Involvement in COVID-19.	Descrever características de diferenças clínica e gráficas em pacientes cardíacos vítimas do COVID-19.	- Estudo clínico com 102 pacientes hospitalizado com doenças cárdico confirmado em COVID-19; - Incluídos pacientes portadores dos marcadores ou não e com lesão do miocárdio e vítimas do COVID-19;
Ayman et al., 2020.	Risk factors for hospital admission among COVID-19 patients with diabetes.	Caracterizar fatores de riscos em pacientes hospitalizados vítimas do COVID-19 e portadores de diabetes na Arábia Saudita.	- Estudo retrospectivo realizado na Arábia Saudita; -n= 806 pacientes confirmados do COVID-19 e vítimas de Diabetes; - Todos os sexos foram incluído no estudo e excluído mulheres gravidas; - O estudo foi realizado em pacientes que visitaram o príncipe Sultão Militar.

Tran & Rauvad 2020.	COVID-19–related perceptions, context and attitudes of adults with chronic conditions: Results from a cross-sectional survey nested in the ComPaRe e-cohort.	Objetivo descrever as percepções das condições de pacientes com doenças crônicas vítimas propensas a infeção ao COVID-19.	- Estudo descritivo realizado na Franças em pacientes com condições crônicas com intuito de investigar risco de infeções;
Khan et al,. 2020.	Risk factors associated with worse outcomes in COVID-19: a retrospective study in Saudi Arabia.	Analisar fatores relacionados ao mau prognósticos de paciente da Arabia Saudiata vitima do coronavírus.	- Estudo de corte retrospectivo em um desfecho de todos pacientes confirmado do COVID-19. - Idade proposta 34- 60 anos; - Avalição do histórico demográfico, clínica, comorbidades e desfechos.
Lee et al., 2020.	Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: A multicenter study in South Korea.	Avaliara a doença hepática pré-existente em pacientes positivo do coronavírus .	- Estudo clinico realizado uma coleta de 1.005 apenas 47 pacientes se enquadraram na pesquisa, pacientes com doenças hepática e comorbidade relacionado ao coronavírus. - Diabetes; - Sindrome respiratória aguda; - Outras comorbidades;
Shi et al., 2020.	Assciation of cardiac injury with mortaliy in hospitalized patients wiht COVID-19 in Wuhan, China.	Investigar e agregação de lesão cardíaca e mortalidade em pacientes com COVID-19.	- Estudo de corte no centro Hospital Renmn da Universiadade de Wuhan na China. - Todos pacientes confirmado do COVID-19; -n=416 - Pacientes com lesão cardíacas e sem; - Foram associados pacientes com lesão cárdicos com os pacientes sem e prevalência de mortalidade;

Quadro01: Resultado dos achados (2021).

Fonte 02: Elaborado pelo autor.

AUTOR	RESULTADO
Borges et al., 2020.	- Os achados com foram feitos com 45.161 pacientes pós COVID-19 com hipertensão, diabetes e doenças do coração. - O resultado do estudo mostrou que pacientes com doenças crônicas houve um agravo do estado patológico: hipertensão (69,5%), diabetes (66,6%) e o quadro de doenças do coração (63,3%) mostrou um menor quadro de complicação devido o COVID-19. - Hipertensão refletiu um estado de melhora (2,3%), mas piorou na depressão (41,5%). Seguido o quadro patológico do coração resultou em piora (33,0%) e de doenças pulmonares (32,8%). - A depressão (4,8%) apresentou um maior índice de piora, seguida de doenças respiratórias (3,4%) e diabetes (3,1%).

Hu et al., 2020.	- Os achados mostraram um aumento de mortalidade e admissão hospitalar em pessoas com comorbidade.
	n= 489 com DPOC (0,43%);
	n= 392 Estável (80,16%);
	n= 97 (19,84%) AEs DPOC;
	n= 32 (6,54%) hospitalizados;
	n= 14 (2,865) morreram;
	- Fatores de comorbidade que mais mostraram estão associados à morte por COVID-19 (n=821):
	Diabetes: n=87 – 33 óbitos;
	Doença hepática crônica: n=19- 14 óbitos; Hipertensão: n=222-92 óbitos;
	Doença cérebro vascular: n= 37 -27 óbitos;
	Doença arterial coronariana: n=60- 32 óbitos;
	Doença renal crônica: n=19- 14 óbitos;
	Doença pulmonar obstrutiva (DPOC): n= 37- 19;

Guo et al.,2020.	- Os achados apontaram que jovens são menos propensos a gravidade do COVID-19 e mortalidade do que idosos, pelo fato que idosos estão mais dispostos comorbidades como doenças crônicas; -n=105; - Total 69,5% dos pacientes que progrediram para grave era vitimas de doenças crônicas (jovens e idosos).
Xu et al., 2020.	- Achados de complicações do COVID-19 e comorbidades mostraram maior prevalências de anormalidades cardíacas, as comorbidades mais achados foram: hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, crônicas doença pulmonar obstrutiva e doença renal crônica: - n=102 Dividas em lesão aguda cárdica e - n= 102-70,6% (20): Taquicardia; - n= 23: Anormalidade eletrocardiográficas; - n= 59: A normalidades ecocardiográficas; - n=55: Enzimas miocárdicas elevadas - n= 9: Lesão cardíaca aguda (8 eram idosos);
Ayman et al., 2020.	-Homens (54,7%) estavam mais propensos a infeção do vírus do que as Mulheres (43,3); - n=500 -62% tratavam de Hipertensão; -n= 195- 24,2% apresentava DCV; -n= 60- 7,4% tinham cerebrovascular; -n=238-29% apresentavam DPC; -n=25- 3,1% Doenças maligna; -n=148- 18,4% Pacientes com doenças do rim; -n= 806 – 387 foram hospitalizados ligados a sintomas leves;

Tran & Ravaud 2020.	Os achados mostraram que 60% (n= 7.169) mostram maior risco pra infeção grave por COVID-19 e apenas 20% não apontou gravidade; - 63% mostraram risco por doenças risco para infecção; - 23,7% por que tinha que trabalhar fora de casa; - Maior parte mulheres com idade de 14 a 46 anos; - 11,6% hipertenso, 7,1% diabetes, 6,2% asma e 5,2% câncer; - 3.684 (51,4) foram identificados com 2 doenças crônicas; - 39,4% propenso a alto risco de gravidade; - 0,5% risco por está no terceiro trimestre de grave;
Khan et al., 2020.	- Os dados demográficos mostraram que comorbidades foram fatores que contribui com a piora do quadro de gravidade da infecção: -n= 648; -Idade > 60 anos (3,63); -Sexo mais relacionado a homens (1,91%); - Mostraram desfeche; -Doenças cárdicas (3,05); -Doenças respiratórias crônicas; -Outros casos de uma ou duas comorbidades (2,57%);
Lee et al., 2020.	-O estudo mostrou que doenças hepática são um fator de risco pra gravidade do coronavírus. A diabetes e avanço da idade estão relacionado as comorbidades;
Shi et al., 2020.	- Os resultados foram significativos que pacientes sem doenças crônicas como lesão cárdica, têm menor risco de mortalidade.

Quadro 02: Resultado dos achados (2021).

Fonte 03: Elaborado pelo autor.

O SARS-CoV-2 é um vírus transmitido por gotículas de salivas aproximadamente a 1,8 metros de distância podendo apresentar sintomas leves ou graves, por exemplo, gripais como: tosse, dores de garganta, mialgia, dores no corpo, dispneia. Pessoas idosas e com doenças crônicas são mais propensas para complicações de acordo com evidencias por serem sensíveis as comorbidades (hipertensão (69,5%), Diabetes (66,6%) e doenças do coração (63,3%). Mostram menos complicações após transmissão do COVID-19 (Borges et al., 2020). Porém, os achados de Hu et al., 2020, mostraram que de 222 pacientes hipertensos 92 foram a óbitos; de 87 vítimas do diabete 33 foram a óbitos; de 60 pessoas com doenças arterial 32 morreram todos após a transmissão do COVID-19.

Corroborando com achados anteriores, Guo et al., 2020 e Shin et al., 2020 identificaram que idosos são mais propensos pra gravidade do coronavírus devidos as comorbidade e por estarem mais dispostos a doenças crônicas. Foram alocados jovens

e idosos, e identificaram que as comorbidades propensas nos idosos mostraram maior probabilidade de mortalidade em idosos e maiores índices de incubação sendo que o tempo de incubação foi de 8 dias.

Um estudo realizado na Arábia Saudita por Khan et al., 2020, mostraram que um dos índices de gravida para mortalidade está relacionado ao gênero do sexo masculino, doenças crônicas e idade acima de 60 anos e pacientes com duas ou mais comorbidades, paciente com doenças crônica já estão em nível preocupante devido as alterações dos sinais vitais do próprio quadro patológico, com a infecção do COVID-19 altera significativamente os sinais vitais aumentando chances para mortalidade.

Desse modo, tais evidências no estudo na china no Hospital Renemin da Universidade de Wuhan, mostrou que de 25% e 58,3% dos pacientes infectados, eram portadores a doenças cardíacas subjacentes e hipertensão os mesmo estão predispostos ao risco de mortalidade devido às alterações de gravidade Shin et a., 2020; Tran e Ravaud, 2020, revelam que grande parte dos doentes crônicos trabalham fora de casa e assim correm risco de contraírem o vírus. Diabéticos, hipertensos, asmáticos e portadores de câncer, em sua maioria do sexo feminino. Destes, 60% demonstram risco para infecção grave por COVID-19.

Corroborando tais fatos, evidências apontam que pacientes com doenças crônicas podem ser mais propensos à mortalidade devido às complicações causando gravidade nos sintomas do COVID-19. Tais fatos apontados, por infecções por hepatite crônica B ou C, cirrose hepática crônica e hepatocelcarcinoma lular (HCC). De 289 (28,8%) pacientes hepáticos, (n=70) 0,7% necessitaram ser submetidos à ventilação mecânica invasiva. A radiografia do tórax dos pacientes hepáticos crônico mostrou o pulmão bilateral, mas anormais que pacientes sem doença crônica, no entanto, pacientes com cirrose hepática tiveram mais linfocitopenei, trombocitopnea e anormalidade radiográficas comparando pacientes sem cirrose hepática (Lee et L., 2020).

Aymam A, 2020, evidencia que os pacientes com diabetes que necessitam de terapia com insulina podem ter um risco maior da taxa de progressão da doença e, portanto, um pior prognóstico após contrair o COVID-19 e, assim, aumenta o risco de internação hospitalar. Também digno de nota que pacientes com mau o controle do diabetes pode apresentar crises hiperglicêmicas agudas, como cetoacidose diabética ou um estado hiperglicêmico hiperosmolar, que também pode ser precipitado por COVID-19, resultando em desfechos desastrosos.

Borges et al., 2020, demostram que a houve maior prevalência de indivíduos que consideram que o seu estado de saúde permaneceu igual ao período anterior à pandemia. Dos dados patológicos, é interessante notar que o transtorno depressivo maior obteve um significativo impacto durante a pandemia.

Nos achados de Hu W, 2020, mostra que a mortalidade por todas as causas de pacientes com DPOC durante o período epidêmico foi significativamente maior em

comparação o período não epidêmico; Pacientes com DPOC com idade avançada, IMC mais baixo ou funções pulmonares mais precárias tinham maior probabilidade e levar a óbito durante o surto de COVID-19.

Autores como Xu H. et al. 2020, concordam que os envolvimentos cardiovasculares são comuns em pacientes com COVID-19 e incluem taquicardia, níveis elevados de enzimas miocárdicas, disfunção cardíaca e até anticorpos anticardiolipina. Mais importante ainda, a elevação do nível de PCR, idade avançada, gravidade do paciente crônico e doenças cardiovasculares subjacentes são os principais fatores de risco para envolvimento cardíaco nesses pacientes.

4 | CONCLUSÃO

Após análise dos estudos podemos concluir que indivíduos com comorbidades crônicas, dentre eles portadores de hipertensão, diabetes, câncer, doenças pulmonares e hepáticas, estão mais suscetíveis à infecção por COVID-19, bem como a avançarem ao quadro mais grave do quadro patológico, podendo assim chegar a óbito. Pelo qual, foram encontrados que idosos são mais vulneráveis para a gravidade do coronavírus devido vulnerabilidade de comorbidade, no entanto, não estava no objetivo proposto. Tais evidências mostram escassez de estudo sobre o tema proposto, mostrando a necessidade de mais estudo futuros sobre a temática.

REFERÊNCIAS

AL HAYEK, et al. (2020). **Risck factors for hospital admission among COVID-19 patients with diabetes**. *Saudi Med J.41* (10), 1090-1097. DOI: 10.15537/smj.2020.10.25419

AYMAN, A. et al. (2020). **Risk factors for hospital admission among COVID-19 patients with diabetes.** From the Department of Endocrinology and Diabetes (Al Hayek, Robert, Al Dawish). Doi: 10.15537/smj.2020.10.25419.

BORGES KNG, et al. (2020). **O impacto da pandemia de COVID-19 em indivíduos com doenças crônicas e a sua correlação com o acesso a serviços de saúde**. *Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás. "Candido Santiago". 6* (3). Acesso em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1129415.Disponivel em: 01 de Fevereiro de 2021.

CHEN G, et al. (2020). When the COVID-19 **pandemic changed the follow-up landscape of chronic kidney disease: a survey of real-world nephrology practice.** *Renal Failure, 42* (1), 733-739, Doi: 10.1080/0886022X.2020.1798783

CHI S. et al. (2020). **AssociationofCardiacInjuryWithMortalityinHospitalizedPatients WithCOVID-19inWuhan,China. JAMACardiology**. Doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

GRECO et al. (2020). **Noncoding RNAs implications in cardiovascular diseases in the COVID-19 era.** *J Transl Med. 18* (408). 2-16. Doi: 10.1186/12967-020-02582-8.

GUO T. et al. (2020). **Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. Clinical Sectio.** DOI: 10.1159/000508734.

GURSEL M, GURSEL I. **COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils – Observations from reported clinical case series. Wiley Allergy.** 1819-1822. Doi: 10.1111/all.14360

HU, et al. (2020). **Clinical courses and outcomes of patients with chronic obstructive pulmonar disease during the COVID-THE epidemic in Hubei, China.** *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*15, 2237-2248.Acesso em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33061341. Disponievl em: 01 de Fevereiro de 2021.

HUANG D, et al. (2020). **A novel risk score to predict cardiovascular complications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective, multicenter, observational study.** *Immun Inflamm Dis.* 8, 638-649. Doi.org/10.1002/iid3.353

KHAN, A, et al.(2020). **Risk factors associated with worse outcomes in COVID-19: a retrospective study in Saudi Arabia. Research article.** DOI: 10.26719/emhj.20.130.

KOLHE NV, et al. (2020) **Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study.** *PLoS Med. 17* (10). Doi.org/10.1371/journal.pmed.1003406

LEE, Y. R, et al. (2020). **Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: A multicenter study in South Korea.** Clinical and Molecular Hepatology 2020;26:562-576. DOI: https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0126

Painel de controle da doença do coronavírus pela OMS (2020). Acesso em: https://covid19.Who.Int/. Disponível em 15 de Dezembro.

TRAN V-T, RAVAUD P. (2020). **COVID-19 – related perceptions, context and attitudes of adults with chronic conditions: Results from a cross- sectional survey nested in the ComPaRe e-cohort**. *PLoS ONE. 15*(8). doi.org/10.1371/journal.pone.0237296

XU H, et al. (2020). **Clinical characteristics and risk factors of cardiac involvement in COVID-19**. *Journal of the American Heart Association.* 1-11. Doi: 10.1161/JAHA.120.016807.

CAPÍTULO 20

NECROSE CUTÂNEA SUBSEQUENTE AO USO DE VARFARINA EM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA DE PROTEINA C E S – RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/05/2021

Laís Ricardo Fraga

Tayanna Felipe Monteiro

Juarez Leite Corrêa

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

RESUMO: **Introdução**: Necrose cutânea decorrente ao uso de Varfarina, em paciente com deficiência de proteína C e S, efeito adverso raro, na qual demanda conhecimento científico e acompanhamento periódico do profissional médico**. Objetivos**: O objetivo geral é conhecer o efeito adverso raro em decorrência do uso de Varfarina em paciente com deficiência de proteína C e S. **Métodos**: A metodologia consiste na avaliação completa do prontuário da paciente, uma vez que a história clínica é de suma importância para a integridade do relato. **Resultados**: Paciente V.G.S, 35 anos, feminino, após 10 anos do uso de Varfarina não controlado clinicamente e laboratorialmente, progrediu com necrose cutânea subsequente ao uso. As lesões iniciais foram caracterizadas como pápulas violáceas em coxa esquerda, de bordas irregulares, de grande extensão, sendo bolhosas, inicialmente, e evoluindo posteriormente para a necrose cutânea. Paciente possui déficit de proteínas C e S, o qual foi confirmado em exames laboratoriais pelo método imunoturbidimétrico. Para o melhor do nosso conhecimento, esse é o caso do aparecimento da necrose com o maior tempo de tratamento com a Varfarina na literatura. **Conclusões:** Para a prescrição da Varfarina, é necessário o conhecimento científico e clínico do profissional médico, com análise do paciente como um todo, considerando, assim, suas particularidades. Somando-se a isso, é relevante o acompanhamento adequado, durante o tratamento com o medicamento, a fim de evitar efeitos adversos raros.

PALAVRAS - CHAVE: Varfarina. Necrose. Proteínas. Trombofilia.

SKIN NECROSIS AFTER THE USE OF WARFARIN BY A PATIENT WITH PROTEIN C AND S DEFICIENCY

ABSTRACT: Introduction: Skin necrosis can occur from the use of warfarin by patients with protein C and S deficiency. This condition is a rare adverse effect, which requires scientific knowledge and periodic monitoring by medical professionals. **Objectives:** The general aim is to understand the rare adverse effect resulting from the use of warfarin in patients with protein C and S deficiency. **Methods:** The methodology consists of a complete evaluation of the patients' medical record since the clinical history is of paramount importance for the integrity of the report. **Results:** Patient V.G.S, 35 years old, female, having used warfarin for ten years with no clinical or laboratory control, presented with skin necrosis. The initial lesions consisted of violet papules on the left thigh, with irregular edges, wide extension,

initially bullous, and evolving to skin necrosis. The patient has a deficit of proteins C and S, which was confirmed in laboratory tests using the immunoturbidimetric method. To the best of our knowledge, this case was the most prolonged treatment with warfarin resulting in the appearance of necrosis. **Conclusions:** To prescribe warfarin, scientific and clinical expertise of a medical professional is necessary, as is the analysis of the patient considering their particularities. Furthermore, adequate monitoring during treatment with the drug is essential to avoid rare adverse effects.
KEYWORDS: Warfarin. Necrosis. Proteins. Thrombophilia.

1 I INTRODUÇÃO

A Varfarina sódica, atualmente, é usada extensamente em pacientes, para evitar a ampliação de trombos e formação desses. Somando-se a isso, a medicação é usada para tratamento de trombose venosa profunda, dentre outros. É apresentada como um anticoagulante oral, e é conhecida popularmente como Marevan[1].

Entretanto, uma de suas reações adversas é a necrose cutânea em pacientes em uso da medicação e que possuem deficiência das proteínas C e S (doença trombótica congênita e hereditária, que pode ser identificada pela amostra de sangue colhida em veias do braço)[1-4].

Nesse contexto, as proteínas anticoagulantes naturais C e S e o fator VII, possuem um declínio mais acelerado de concentrações, quando comparados aos demais fatores relacionados na pró-coagulação. Sendo assim, o declínio irregular de tais proteínas desencadeia um período de efeito pró-trombótico, no qual há possibilidades de surgimento das lesões cutâneas necróticas[1-4].

A lesão necrótica, em grande parte dos casos na literatura, ocorre de forma súbita, com bordas irregulares e dolorosas, que evoluíram para determinados locais de pontos hemorrágicos[1]. O surgimento das bolhas hemorrágicas evidenciam irreversibilidade da necrose cutânea, sendo necessária, assim, a intervenção cirúrgica para a remoção do tecido necrosado, sendo o material retirado, encaminhado para biópsia para qualidade e certeza do diagnóstico, somando- se à clinica do paciente[1-2].

Os locais com maior quantidade de tecido adiposo são, frequentemente, mais atingidos, em razão da menor vascularização, sendo os locais com maior frequência de acometimento os MMII[2].

Atualmente, não há um tratamento específico para a necrose cutânea induzida por Varfarina[1-2]. Portanto, o tratamento mais utilizado é a suspensão imediata da medicação, e administração da vitamina K, visando com essas medidas a repor as proteínas C e S3,4 e fatores de coagulação[2].

Sendo assim, com a remoção do medicamento Marevan, deve-se manter a anticoagulação com heparina[2].

Por fim, com todas as intervenções, ainda há risco de morte, amputação dos

membros, e debridamento da lesão. Com a posterior estabilidade do paciente, deve-se manter a suspensão da Varfarina e substituição do anticoagulante para evitar a recorrência do problema[2,5].

Nesse contexto, há altos índices de pacientes, em todo o país, que fazem o uso de Marevan, sendo de suma importância o conhecimento de suas reações adversas mais graves e os fatores de risco associados, para maior responsabilidade na prescrição da medicação (partindo de uma observação clinica e laboratorial), e qualidade de vida do paciente, podendo evitar intercorrências durante seu uso[2,6].

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral é conhecer o efeito adverso raro em decorrência do uso de Varfarina em paciente com deficiência de proteína C e S.

2.2 Objetivos Específicos

a) Avaliação do diagnostico diferencial, dados laboratoriais e clínicos que se apresentaram de suma importância para diagnose[2,7];

b) Somando-se a isso, o enaltecimento da prescrição e atenção individualizada, respeitando as variações de cada paciente[2,7];

c) Identificação das principais consequências do caso, e os principais locais de acometimento das necroses cutâneas.

3 | INTRODUÇÃO

A necrose cutânea subsequente ao uso de Varfarina sódica, em paciente com deficiência de proteína C e S, é um efeito colateral medicamentoso de suma raridade, na qual se apresenta como lesão necrótica e prognóstico desfavorável[2].

A Varfarina sódica se apresenta como fármaco do grupo dos anticoagulantes, usado na prevenção da formação de trombos[1]. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, impedindo a sua síntese por inibir a epoxi-redutase (enzima ativadora da vitamina K)[1]. Após a administração de varfarina observa-se uma diminuição sequencial da concentração plasmática de vitamina K[1]. O grau de diminuição da atividade dos fatores plasmáticos é proporcional à dose de varfarina administrada[1]. Somando a isso, a necrose caracteriza-se por morte das células ou tecidos causadas por lesões[2].

A necrose cutânea induzida por varfarina é uma complicação rara e grave da terapia anticoagulante oral, com prevalência que varia entre 0.01 a 0.1%[1]. As lesões são irregulares, dolorosas, inicialmente eritematosas ou hemorrágicas, com formação

de bolhas hemorrágicas e escaras[3]. Ademais, a deficiência congênita da proteína C e S é uma patologia da coagulação hereditária[5]. Dessa forma, uma vez que o medicamento é habitualmente prescrito no âmbito médico, é de suma relevância o conhecimento dos efeitos adversos com prognósticos desfavoráveis e graves da Varfarina Sódica[5].

Para análise do caso, foram utilizados os exames laboratoriais realizados, como: hemograma completo, glicose em jejum, PCR, creatinina, ureia, albumina, fósforo, cálcio, sódio, potássio, t4 livre e TSH, ácido úrico, contagem de reticulócitos, teste de coagulação, tipagem sanguínea, medição de proteínas, sorologias infecciosas para hepatite B e C, anti-HIV, FAN, fator reumatoide, função renal.

Somando-se a isso, foram utilizadas prescrições modificadas e substituídas, ao longo da internação, além de encaminhamentos para a reumatologia, cirurgia plástica e vascular. Por fim, hipóteses diagnósticas desde até a admissão para internação, até o consenso diagnóstico final.

Preliminarmente a hipótese diagnostica fora infecção bacteriana, tendo sido iniciado o tratamento com antibioticoterapia endovenosa. Em decorrência do agravamento das lesões e clínica afebril, outra hipótese diagnostica fora considerada, vasculite de pequenos vasos. Entretanto, a propedêutica laboratorial, o exame físico e clínico da paciente não constaram evidências para a hipótese em questão, e a diagnose de necrose cutânea subsequente ao uso do fármaco fora confirmada.

4 I RELATO DO CASO

V.G.S, 35 anos, feminino, foi transferida para a unidade hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de São João Del Rei após 5 (cinco) dias de internação na unidade hospitalar Santa Casa de Misericórdia da cidade de Prados. A transferência fora realizada uma vez que, de acordo com a gravidade do quadro, seria de suma importância um acompanhamento de maior complexidade em uma unidade com estrutura reforçada em âmbitos clínicos, cirúrgicos e laboratoriais. O quadro clínico inicial se apresentava em lesões bolhosas de aspecto violáceo e de grande extensão em membros inferiores (MMII).

As lesões iniciais foram caracterizadas como pápulas violáceas em coxa esquerda, de bordas irregulares e grande extensão, sendo bolhosas, evoluindo para quadro de necrose após 1 (uma) semana do surgimento das lesões (Figura 1).

Sendo assim, em admissão hospitalar foram realizados exames laboratoriais como proteína S livre (PROTSL) pelo método imunoturbidimétrico com o resultado de 32,1%, o que se relaciona à inferioridade do valor de referência em normalidade (60,1 a 113,6%), e proteína C funcional, com resultado de 31,5%, estando, assim, também submissa aos valores de referência (70 a 140%). Portanto, perante exames laboratoriais realizados, fora confirmada a deficiência de proteínas C e S na paciente. Tendo como princípio os efeitos adversos constatados pelo fabricante farmacêutico, a Varfarina apresenta riscos mais

elevados de necrose cutânea em pacientes com deficiência das proteínas supracitadas, sendo tais conhecimentos de suma importância para hipótese diagnóstica e confirmação desta após exames realizados.

Nesse contexto, o acompanhamento clínico e cirúrgico foi realizado por profissionais da Santa Casa de Misericórdia de São João Del Rei, com âmbito reumatológico, vascular e cirurgia plástica. No âmbito da cirurgia plástica, foram realizados desbridamento da lesão necrótica, enxerto e reconstrução (Figura 2 e 3). No quesito vascular, foi elaborado o acompanhamento clínico e cuidado em decorrência ao acometimento vascular relacionado à necrose. E, no contexto reumatológico, fora realizado o acompanhamento clínico, identificação e descarte dos possíveis diagnósticos reumáticos.

A prescrição da Varfarina fora realizada para a paciente em decorrência do histórico de dois episódios de trombose venosa profunda e após confirmação de trombofilia, com espaçamento de 2 anos (dois anos) de um episódio para o outro. Somando-se a isso, a paciente realizava o uso da Varfarina de 5 mg 1 (uma) vez ao dia, sem nenhum remanejamento farmacológico e posológico e acompanhamento clínico/laboratorial durante 10 anos (dez anos) até o surgimento das lesões. Contudo, após o tempo supracitado, decorreram as manifestações dos efeitos adversos. Após decorrência da necrose, fora realizada a substituição no tratamento hospitalar com Heparina de baixo peso molecular, e posteriormente, pela Rivaroxabana (Xarelto), na qual se mantém atualmente com a prescrição do último fármaco citado.

Lembre-se de colocar ao final a aprovação pelo comitê de ética.

5 | DISCUSSÃO

A necrose cutânea é um efeito adverso decorrente ao uso da Varfarina, de suma raridade, na qual o conhecimento do profissional médico somado ao acompanhamento clínico e laboratorial adequados são soberanos para a prescrição congruente do medicamento[1].

Para efetivação do relato do caso fora realizada a análise completa do prontuário da paciente, somando-se à explicitações de profissionais médicos e depoimentos da paciente em questão, sendo de suma importância para diligência do relato em questão. O quadro clínico e físico sugestivos para amplas hipóteses diagnósticas foram óbices para o consenso da diagnose confirmada.

No que se refere ao artigo[6], o paciente apresentou sintomas após oito meses de uso, necrose cutânea em coxa e esquerda e flanco direito, tendo os flancos e a o tempo de surgimento das lesões pós início de tratamento diferenciados deste relato, na qual as lesões se manifestaram após 10 (dez) anos do uso farmacológico da Varfarina, e apenas em região da coxa.

Em analogia, Fraga Ruana[6], cita a deficiência das proteínas C e S como fatores

desencadeantes do efeito adverso no que se refere à necrose cutânea, estando presente as deficiências presentes na paciente do relato em questão. Ademais, o artigo refere incidência do efeito adverso de 0,1 a 0,01 % coincidente com a raridade também citada neste relato.

Kaiber FL[1] explicita paciente com prognóstico grave e ampliado, com grande empenho profissional da equipe para resolução do caso, o que se correlaciona com o relato presente, na qual obteve evolução ampla e progressiva da lesão necrótica, e cuidados dos profissionais especialistas supracitados neste relato.

Por fim, Miura Y[7]explicita necrose cutânea das mamas bilaterias em decorrência do uso do fármaco Varfarina em paciente com comorbidades associadas, se relacionando também à este relato, uma vez que paciente possui histórico de trombofilia e deficiência das proteínas C e S.

Portanto, em análise dos demais artigos, torna-se notório a variabilidade dos locais acometidos pela necrose, a dimensão das lesões e sua gravidade, a raridade do efeito adverso, e a intervenção profissional, sendo estes também podendo ter variantes decorrentes da singularidade como um todo de cada paciente.

Nesse contexto, considerando a singularidade da história clínica da paciente e os conhecimentos clínicos e científicos do profissional médico, seria notória a substituição da prescrição da Varfarina (Marevan) pelo medicamento Xarelto (Rivaroxabana), sendo de notabilidade em questão a diferença entre os efeitos adversos. Portanto, em pacientes com deficiência de proteínas C e S evidenciada em exames laboratoriais, torna-se primordial a inversão da prioridade na prescrição da Varfarina pela supracitada. Ademais, se não há possibilidade dos resultados laboratoriais para análise quantitativa de tais proteínas, deve-se realizar a prescrição do Xarelto (Rivaroxabana) tendo em ênfase a precaução do efeito adverso da necrose cutânea.

Para o melhor do nosso conhecimento, este é o caso do aparecimento da necrose cutânea com o maior tempo de tratamento realizado com Varfarina na literatura[8].

Contudo, é de notabilidade a importância da cautela para prescrição da Varfarina Sódica (Marevan), e o imprescindível conhecimento científico, clínico e laboratorial do profissional médico sobre os efeitos adversos do medicamento[5]. Ademais, é de extrema notabilidade o acompanhamento periódico adequado evitando nocividades do tratamento ao paciente[8].

6 I CONCLUSÃO

O conhecimento prévio dos efeitos adversos do medicamento Varfarina pelo profissional médico no quesito da prescrição somado a singularidade clínica de cada paciente evita danos raros decorrentes do medicamento como a necrose cutânea.

Somando-se a isso, além de se apresentar como um evento raro, o tempo de necrose

pós início do uso do medicamento fora de 10 anos, sendo o tempo atípico e máximo em toda literatura já existente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pela saúde e força para superar os obstáculos e chegar até aqui.

Aos nossos pais que estiveram sempre conosco, nos apoiando em todos os momentos.

Aos nossos orientadores Juarez Leite, Luiza Uchoa e Luiz E. Canton pela atenção e dedicação ao longo de todo trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Kaiber FL, Malucelli TO, Baroni ER, Schafranski MD, Akamatsu HT, Schmidt CC. Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis: case report. An Bras Dermatol. 2010 nov/dez;85(6):915-8.

2. Silvestre JMS, Thomazinho F, Sardinha WE, PerozinIS, Morais Filho D. Necrose cutânea induzida por antagonistas da vitamina K. J Vasc Bras. 2009 dez;8(4):343-8.

3. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, Galli M, Remuzzi A, Parenzan L, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending na anticoagulation clinic. Thromb Haemost. 1993 Apr;69(4):316-20.

4. Norris PG. Warfarin skin necrosis treated with prostacyclin. Clin Exp Dermatol. 1987 Sep;12(5):370-2.

5. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, Kogan L, Ariele D. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. Br J Plast Surg. 2000 Oct;53(7):624-6.

6. Ruana F, Diniz LM, Lucas EA, Emerich PS. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with protein S deficiency. An Bras Dermatol. 2018 jul/ago;93(4):612-3.

7. Miura Y, Ardenghy M, Ramasastry S, Kovach R, Hochberg J. Coumadin necrosis of the skin: report of four patients. Ann Plast Surg 1996 Sep;37(3):332-7.

8. Xin C, Hu D, Li M. Late onset warfarin-induced skin necrosis. G Ital Dermatol Venereol. 2019 Apr;154(2):205-8.

Figura 1 - Necrose cutânea em coxa esquerda com extensão irregular.

Figura 2 - Desbridamento da necrose em coxa esquerda.

Figura 3 - Reconstrução com enxerto em coxa esquerda.

7 | CONCLUSÃO

O conhecimento prévio dos efeitos adversos do medicamento Varfarina pelo profissional médico, no quesito da prescrição, somado à singularidade clínica de cada paciente, evita danos raros decorrentes do medicamento como a necrose cutânea[6,7].

Somando-se a isso, além de se apresentar como um evento raro, o tempo de necrose, pós- início do uso do medicamento, fora de 10 anos, sendo o tempo atípico e máximo em toda literatura já existente[8].

REFERÊNCIAS

1. Kaiber FL, Malucelli TO, Baroni ER, Schafranski MD, Akamatsu HT, Schmidt CC. Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis: case report. An Bras Dermatol. 2010 nov/dez;85(6):915-8.

2. Silvestre JMS, Thomazinho F, Sardinha WE, PerozinIS, Morais Filho D. Necrose cutânea induzida por antagonistas da vitamina K. J Vasc Bras. 2009 dez;8(4):343-8.

3. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, Galli M, Remuzzi A, Parenzan L, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending na anticoagulation clinic. Thromb Haemost. 1993 Apr;69(4):316-20.

4. Norris PG. Warfarin skin necrosis treated with prostacyclin. Clin Exp Dermatol. 1987 Sep;12(5):370-2

5. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, Kogan L, Ariele D. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. Br J Plast Surg. 2000 Oct;53(7):624-6.

6. Ruana F, Diniz LM, Lucas EA, Emerich PS. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with protein S deficiency. An Bras Dermatol. 2018 jul/ago;93(4):612-3.

7. Miura Y, Ardenghy M, Ramasastry S, Kovach R, Hochberg J. Coumadin necrosis of the skin: report of four patients. Ann Plast Surg 1996 Sep;37(3):332-7.

8. Xin C, Hu D, Li M. Late onset warfarin-induced skin necrosis. G Ital Dermatol Venereol. 2019 Apr;154(2):205-8.

CAPÍTULO 21

O EMPREGO DA REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR METABÓLICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 01/02/2021

Ana Laura Pereira Bernardes
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/3022826096799450

Murilo Santana Fonseca
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/9155530685313000

Leonardo Bruno Fonseca Moraes
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/5371734337909643

Antonio Celso Domingues Prado
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/3075291797011651

Samara Ariane de Melo
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
https://orcid.org/0000-0003-2848-4767

Ana Beatriz Galhardo
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/7982703467396450

Claudia Helena Cury Domingos
Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, SP
http://lattes.cnpq.br/5298866049655193

RESUMO: Nos dias de hoje, a insuficiência cardíaca (IC) é vista como uma síndrome complexa de mau prognóstico que envolve múltiplos sistemas e mecanismos compensatórios neuro-humorais. As manifestações são decorrentes de um insuficiente débito cardíaco e deflagram-se a partir de disfunções endoteliais, alterações musculoesqueléticas, anormalidades do fluxo sanguíneo e dispneia, de modo que todas convirjam à uma intolerância ao esforço físico. A Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica (RCPM), isto é, a integração de ações não farmacológicas, as quais visam aprimorar condições físicas, psicológicas e sociais do paciente com doença cardiovascular, pulmonar e metabólica, exerce de maneira efetiva a melhora da capacidade funcional, diminui o estresse, melhora a qualidade de vida e reduz tanto a mortalidade de causa cardiovascular quanto a geral. No processo fisiopatológico da IC, mecanismos compensatórios são ativados para estabilizar a hemodinâmica e sustentar a perfusão dos órgãos. Ocorre hiperativação simpática, aumento da frequência cardíaca e atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona e do ADH. Com o tempo, ação desses hormônios promove remodelamento ventricular, favorecendo a progressão da IC. A RCPM melhora a classe funcional NYHA desses pacientes por aumentar a tolerância ao exercício e a função cardíaca através de um maior cronotropismo e perfusão sanguínea. A atividade física continuada promove um aumento da atividade parassimpática, caracterizada por redução da frequência cardíaca em repouso e nos esforços submáximos, além restaurar a

capacidade vasodilatadora em pacientes com IC, elevando a síntese endotelial de NO. Estes efeitos vasodilatadores perduram, em média, por até seis semanas após cessar o treinamento. A atividade regular, com inclusão de exercícios respiratórios, auxilia na adequação dos parâmetros ventilatórios, com melhora no grau de dispneia, favoravelmente na tolerância ao esforço. Ocorre um retardo no início do acúmulo de lactado sanguíneo exibindo menor limitação no desempenho das atividades cotidianas. Especificamente na IC, está elucidado um discreto aumento do volume sistólico além da melhora do débito cardíaco, um aumento da tolerância ao esforço e exercício, assim como melhora até da função ventricular esquerda.
PALAVRAS - CHAVE: reabilitação, exercício físico, qualidade de vida.

THE EMPLOYMENT OF METABOLIC CARDIOPULMONARY REHABILITATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

ABSTRACT: Today, heart failure (HF) is seen as a complex syndrome of poor prognosis that involves multiple neurohumoral systems and compensatory mechanisms. The manifestations are due to insufficient cardiac output and are triggered by endothelial dysfunctions, musculoskeletal changes, abnormalities in blood flow and dyspnea, so that all converge to an intolerance to physical effort. Cardiopulmonary and Metabolic Rehabilitation (RCPM), that is, the integration of non-pharmacological actions, which aim to improve the physical, psychological and social conditions of patients with cardiovascular, pulmonary and metabolic diseases, effectively improve functional capacity, decrease stress, improves quality of life and reduces both cardiovascular and general mortality. In the pathophysiological process of HF, compensatory mechanisms are activated to stabilize hemodynamics and sustain organ perfusion. Sympathetic hyperactivation, increased heart rate and activity of the renin-angiotensin aldosterone system and ADH occur. Over time, the action of these hormones promotes ventricular remodeling, favoring the progression of HF. CPR improves these patients' NYHA functional class by increasing exercise tolerance and cardiac function through increased chronotropism and blood perfusion. Continued physical activity promotes an increase in parasympathetic activity, characterized by a reduction in heart rate at rest and in submaximal efforts, in addition to restoring the vasodilator capacity in patients with HF, increasing the endothelial synthesis of NO. These vasodilatory effects last, on average, for up to six weeks after training ceases. Regular activity, including breathing exercises, helps to adjust the ventilatory parameters, with an improvement in the degree of dyspnea, favorably in tolerance to effort. There is a delay in the beginning of the accumulation of blood lactate, showing less limitation in the performance of daily activities. Specifically, in HF, a slight increase in stroke volume is elucidated, in addition to an improvement in cardiac output, an increase in tolerance to effort and exercise, as well as an improvement in left ventricular function.
KEYWORDS: rehabilitation, physical exercise, quality of life.

REFERÊNCIAS

1. BRUM, P. C. et al. **Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular: subtítulo do artigo.** Rev. paul. Educ. Fís: subtítulo da revista, São Paulo - SP, v. 18, n. 1, p. 21-31, dez./2005.

2. CARVALHO, Tales De. **PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**: subtítulo do artigo. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul : subtítulo da revista, Avenida Rubens de Arruda Ramos, 2354, apto 201 - CEP 88015-702 Centro, Florianópolis, Santa Catarina., v. 09, n. 15, p. 1-13, dez./2005.

3. CORRÊA, L. D. M. A. et al. **Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico:** Autonomics Alterations in Heart Failure: benefits of physical exercise. Rev SOCERJ: subtítulo da revista, São Paulo - SP, v. 21, n. 2, p. 106-111, dez./2005.

4. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 86, n. 1, p. 74-82, Jan. 2006.Available from < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2006000100011&lng=en&nrm=iso>. access on 29 June 2020. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006000100011.

5. FERRAZ, Almir Sérgio; JUNIOR, Paulo Yazbek. **PRESCRIÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**: subtítulo do artigo. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul: subtítulo da revista, Rua Camilo Nader 315, Apto 21 - Vila Morumbi - CEP: 05688-032 - São Paulo - SP, v. 1, n. 9, p. 1-13, jun./2020.

6. MEIRELLES, L. R. D. et al**. Efeito da Atividade Física Supervisionada após 6 Meses de Reabilitação Cardíaca: experiência inicial:** Effect of Supervised Physical Activity after Six Months of Cardiac Rehabilitation: initial experience. SOCERJ: subtítulo da revista, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 474-481, dez./2005.

7. OLIVEIRA, Mayron F et al . **Alternatives to Aerobic Exercise Prescription in Patients with Chronic Heart Failure.** Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 106, n. 2, p. 97-104, Feb. 2016. Available from < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-=782X2016000200097&lng=en&nrm=iso>. access on 29 June 2020. Epub Jan 22, 2016. https://doi.org/10.5935/abc.20160014.

CAPÍTULO 22

OS OBSTÁCULOS DA ADESÃO DE GESTANTES USUÁRIAS DE DROGAS AO PRÉ-NATAL

Data de aceite: 01/05/2021

Data de submissão: 05/04/2021

Gabriela Fonseca Marçal
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/7715180672047221

Matheus Garcia Ribeiro
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/3044141275930724

Sara Moraes Borba
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/1356103791673019

Geovanna Versiani De Britto Brandão
Centro Universitário Atenas
Paracatu -Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/2201040438042150

Guilherme Machado Moura
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/6967874740936060

Nicolli Bellotti de Souza
Centro Universitário Atenas
Paracatu - Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/3877844583492624

RESUMO: O uso de drogas lícitas e ilícitas é um dos grandes vilões que comprometem a saúde pública brasileira. Tal problemática se intensifica quando envolvem gestantes, as quais, por medo ou insegurança, abandonam o pré-natal, assistência dada na área da enfermagem e medicina, que representa papel fundamental na prevenção e detecção precoce de patologias materno-fetais. Este trabalho tem como objetivo caracterizar o perfil sociodemográfico, os tipos de drogas usadas por gestantes e o preparo da equipe de saúde em identificar e manejar essas pacientes. De outubro a novembro de 2020, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dado SciELO e PubMed, usando os descritores "pré-natal" e "drogas ilícitas" combinados entre si. Foram selecionados trabalhos na língua portuguesa e inglesa publicados entre 2014 e 2020. O uso de substâncias durante a gravidez é um problema de saúde pública, resultando em prejuízos alarmantes, devido ao potencial de causar danos à mãe e ao feto. A realização do pré-natal viabiliza a identificação e intervenção de possíveis problemas, evitando intercorrências obstétricas. No Brasil, predomina-se o uso de drogas durante a gestação por mulheres em situações de vulnerabilidade. Verificou-se que a droga ilícita mais utilizada é a maconha, seguida do crack. A baixa adesão ao pré-natal por essas pacientes deve-se principalmente a vergonha, medo e culpa. Além disso, nota-se uma carência da identificação de abuso de substâncias pela falta de preparo das equipes de saúde. Portanto, o uso de drogas lícitas e ilícitas é um problema de saúde pública que causa efeitos prejudiciais sobre a vida da mãe e do feto. No âmbito da atenção básica, a busca ativa dessas gestantes pelas agentes comunitárias de saúde, assim como a atuação de equipes multiprofissionais

e a criação de grupos de apoio são de suma importância para garantir a adesão e o acompanhamento adequado ao pré-natal.
PALAVRAS - CHAVE: Pré-natal; Drogas ilícitas.

BARRIERS TO PREGNANT DRUG-USERS ADHERENCE TO PRENATAL CARE

ABSTRACT: The use of licit and illicit drugs is one of the major Brazilian public health villains. This problem is intensified when involving pregnant women, who, out of fear or insecurity, abandon prenatal care or assistance given by medicine or nursing professionals, which has a fundamental role in the prevention and early detection of maternal-fetal pathologies. The article objectives are to characterize the sociodemographic profile, types of drugs used by pregnant women, and the health team preparation to identify and manage these patients. From October to November 2020, scientific papers were searched in the SciELO, and PubMed databases, using the following terms: "prenatal" AND "illicit drugs". Papers written in Portuguese or English, published between 2014 and 2020, were selected. The use of drugs during pregnancy is a public health problem which results in alarming damages due to its potential harm to the mother and fetus. Prenatal care enables the identification and proper intervention of possible problems, preventing obstetric complications. In Brazil, the use of drugs during pregnancy predominates in women who live in vulnerable situations. It was verified that the most used illicit drug is marihuana, followed by crack. The low adhesion to prenatal care by these patients is mainly due to shame, fear, and guilt. Moreover, it is noted that the identification of pregnant women under drug use is deficient due to the health team's lack of preparation. Therefore, the use of licit, and illicit drugs is a public health problem that causes harmful effects to mother and fetus. Within the Primary Healthcare scope, the active search of these pregnant women by the health agents, the work of multi-professional teams, and the creation of support groups are important to ensure prenatal care adhesion and proper follow-up.
KEYWORDS: Prenatal care; Illicit drugs.

1 I INTRODUÇÃO

O uso de drogas lícitas e ilícitas é um dos grandes vilões que comprometem a saúde pública brasileira. Tal problema se intensifica substancialmente quando se trata de gestantes. Durante o ciclo gravídico-puerperal, o uso destas drogas é absolutamente contraindicado, uma vez que implica em riscos importantes para a saúde e desenvolvimento materno-fetal. No entanto, nem sempre as gestantes conseguem abandonar o vício e, com isso, não procuram atendimento médico para realização ou seguimento adequado do pré-natal, por insegurança ou sentimento de culpa, o que configura outro problema de saúde a nível de atenção básica e pré-natal.

2 | OBJETIVOS

Caracterizar o perfil sociodemográfico, os tipos de drogas usadas por gestantes e o preparo da equipe de saúde em identificar e manejar essas pacientes.

3 | METODOLOGIA

No período de outubro a novembro de 2020, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dado SciELO e PubMed, usando os descritores “pré-natal” e “drogas ilícitas” combinados entre si. Foram selecionados trabalhos na língua portuguesa e inglesa, disponíveis na íntegra e publicados no período de 2014 a 2020.

4 | REVISÃO DE LITERATURA

O uso de drogas ilícitas na gravidez é uma problemática complexa que envolve todos os seguimentos sociais e de saúde pública, resultando num significativo aumento da mortalidade materno-fetal, abstinência neonatal e prejuízos no desenvolvimento subsequente das crianças expostas a essas substâncias (COUTINHO et al., 2014). No Brasil, há predomínio do consumo de drogas durante a gestação por mulheres jovens, com baixa escolaridade, gestações anteriores, baixo vínculo empregatício, conflito com a justiça, situação de rua e, ainda, mulheres inseridas em contextos de violência e tráfico de drogas. Dessa forma, o uso de drogas durante a gravidez está relacionado a fatores de risco biopsicossociais, somado à falta de apoio e preconceito que envolvem essas gestantes. A realização do acompanhamento pré-natal permite a identificação de situações de risco e a intervenção sobre elas, a fim de evitar complicações para a mãe e o feto. O pré-natal deve ser realizado, idealmente, por equipes multidisciplinares, envolvendo obstetra, psiquiatras, psicólogos, enfermeiros e assistentes sociais (COUTINHO et al., 2014). No entanto, essas pacientes têm uma baixa adesão ao pré-natal devido ao medo, vergonha e culpa, além da dificuldade de abandono do vício. Além disso, há dificuldade na realização do diagnóstico precoce, devido à falta de preparo das equipes de saúde em fazer a busca ativa de gestantes usuárias de drogas. Com isso, as intercorrências obstétricas são o principal motivo de internação dessas gestantes, situação que poderia ser evitada. Um estudo transversal, descritivo e analítico realizado em 2010 no Maranhão com 1447 gestantes evidenciou que o uso de substâncias psicoativas durante a gravidez foi de 22,32% para bebidas alcoólicas, 4,22% para cigarro e 1,45% para maconha e/ou cocaína e derivados. Observou-se que a droga ilícita mais utilizada é a maconha, seguida da cocaína e seu derivado, o crack (ROCHA et al., 2016). Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), o uso dessas substâncias durante a gravidez diminui o fluxo sanguíneo para a placenta e feto, o que pode levar a abortamento espontâneo, pré-eclâmpsia, parto prematuro, descolamento prematuro

de placenta, restrição do crescimento intrauterino, ruptura prematura de membranas, sofrimento e morte fetal. Além disso, os efeitos se estendem às crianças no futuro, visto que são mais propensas a desenvolver transtornos psíquicos e cognitivos (RODRIGUES et al., 2018).

5 I CONCLUSÃO

Nesse contexto, é imprescindível uma melhor capacitação dos profissionais de saúde, assim como a atuação de equipes multidisciplinares para acompanhar e atender as necessidades dessas gestantes. A assistência deve acontecer no período preconcepcional, durante a gestação e se estender no puerpério, a fim de evitar as complicações materno-fetais. Portanto, é de suma importância o preparo de agentes de saúde para a busca ativa dessas pacientes, inserindo-as na atenção básica, bem como a criação de grupos e reuniões entre gestantes usuárias de drogas para que possam compartilhar suas aflições, histórias de gestações anteriores e apoio mútuo para o abandono do vício e adesão ao pré-natal.

REFERÊNCIAS

COUTINHO, Tadeu; COUTINHO, Conrado Milani; COUTINHO, Larissa Milani. **Assistência pré-natal às usuárias de drogas ilícitas**. Femina, p. 11-18, 2014.

ROCHA, Priscila Coimbra et al. **Prevalência e fatores associados ao uso de drogas ilícitas em gestantes da coorte BRISA**. Cadernos de Saúde Pública, v. 32, p. e00192714, 2016.

RODRIGUES, Amanda Prachthäuser et al. **Como o crack e outras drogas podem influenciar no desenvolvimento de crianças que foram expostas durante o período gestacional.** Revista Pesquisas e Práticas Psicossociais, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2018.

CAPÍTULO 23

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INTERNADOS PARA CORREÇÃO CIRÚRGICA DE TRAUMAS ORTOPÉDICOS NO HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE SÃO JOÃO DEL-REI

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 22/02/2021

Aline Marcelino Silva
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/8215231080307024

Felipe Nunes Mourão
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/6405008057431399

João Victor de Abreu Martins
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/7787216801021842

Julia Valadares Gontijo
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/5729115093999391

Lara Canaã Marzano
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/5323732948378905

Lívia Candian Ferreira
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/7155312700406210

Maria Cláudia Borges Ladeira
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/2291117046918795

Renato Andrade Teixeira Braga
Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/2923123720559026

Vicente Milton de Carvalho Neto
Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei; São João Del Rei, Minas Gerais
http://lattes.cnpq.br/9707049112008619

RESUMO: O trauma é um importante problema de saúde pública no Brasil devido às altas taxas de morbidade e mortalidade a ele relacionado. É necessário ressaltar o grande aumento das internações de pacientes vítimas de traumas, entre os anos de 2010 e 2016. O trabalho em questão tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico dos pacientes internados para serem submetidos a cirurgias ortopédicas no Hospital Nossa Senhora das Mercês, uma vez que o conhecimento desses dados epidemiológicos permite a execução de intervenções que visem melhorar os quadros relacionados a esse tipo de morbidade. O estudo é classificado como descritivo e prospectivo e, para sua execução, foram aplicados questionários aos pacientes entre o período 13 de abril de 2018 a 31 de dezembro de 2018.

PALAVRAS - CHAVE: Trauma, Perfil Epidemiológico, Cirurgias Ortopédicas.

EPIDEMIOLOGIC PROFILE OF PACIENTS ADMITTED INTO NOSSA SENHORA DAS MERCÊS HOSPITAL FOR ORTHOPEDIC SURGERY

ABSTRACT: Trauma is an important public health issue in Brazil due to its high morbidity and mortality rates. It is necessary to highlight the great increase in trauma victim hospitalizations between the years 2010 and 2016. This paper seeks to describe the epidemiologic profile of patients admitted into the Nossa Senhora das Mercês Hospital for orthopedic surgery, since understanding this epidemiologic data allows for actions that seek to improve cases related to this type of morbidity. This study is defined as descriptive and prospective and, in order to carry it out, patients were asked to complete a survey, from April 13 to December 31, 2018.
KEYWORDS: trauma, epidemiologic profile, orthopedic surgeries.

1 | INTRODUÇÃO

A terminologia "trauma" em medicina admite vários significados, todos eles ligados a acontecimentos não previstos e indesejáveis que, de forma mais ou menos violenta, atingem indivíduos neles envolvidos, produzindo-lhes alguma forma de lesão somática ou dano psíquico. Não obstante, no trabalho em questão, o conceito de "trauma" é tomado de alguns autores que o definem especificamente como evento nocivo caracterizado por alterações estruturais ou pelo desequilíbrio fisiológico do organismo resultante da troca de energia entre os tecidos e o meio. (FERREIRA; VARGAS, 2011)

As consequências econômicas e sociais do trauma são de alta magnitude, devido ao elevado custo da recuperação e gastos da previdência social em situações em que há incapacidade temporária ou permanente da vítima. Além disso, a qualidade de vida do paciente e dos familiares é prejudicada não somente pelos agravos físicos, mas também pelas alterações nas relações sociais, no estilo de vida, na modificação da imagem corporal e distúrbios psicológicos. (PAIVA et al, 2010)

Dentre os inúmeros tipos de traumas já documentados, o trauma ortopédico destaca-se como condição mórbida, que compromete a função do indivíduo na sociedade, seja pelo trauma em si ou por complicações decorrentes dele, uma vez que, embora as lesões traumáticas do sistema musculoesquelético raramente representem risco de morte, podem determinar perdas funcionais importantes principalmente na população economicamente ativa. (KFURI JR, 2011)

No Brasil, as internações de pacientes vítimas de traumas, incluindo o trauma ortopédico, sofreram um aumento de 18,17% no período de 2010 a 2016, passando de 929.245, em 2010, para 1.135.695 no ano de 2016. Temos assim um importante problema de saúde pública, principalmente quando consideramos o comprometimento causado por esses acontecimentos. (LINO JUNIOR, 2005)

Os principais tipos de trauma que apresentam maior mortalidade são grandes

traumas cranianos, cervicais, raquimedulares, torácicos, abdominais e pélvicos. Esses têm sua gravidade também relacionada à causa, como acidente automobilístico, queda, atropelamento, entre outras. (LINO JUNIOR, 2005)

É importante destacar que os tipos mais comuns de trauma variam de acordo com alguns fatores, como idade, sexo, dentre outros. Entre os idosos, por exemplo, existem maiores números indicando traumas por queda da própria altura e por atropelamentos. Já em adultos, há um grande número de registros por acidentes automobilísticos. (GOULART, 2014)

Segundo os autores Rasslan e Birolini (1998), o trauma tem sido considerado uma doença no ambiente dos serviços de saúde por se tratar de um agravo que possui diagnóstico, prevenção e tratamento. Além disso, os autores caracterizam o trauma como doença negligenciada no país, uma vez que os investimentos relacionados à prevenção e tratamento são inversamente proporcionais ao alto índice de traumatismos no país. Em 2016, em plenária na Faculdade de Medicina da USP, os membros da Academia Nacional de Medicina se reuniram a fim de discutir o trauma como “doença do século” e apontar possíveis ações no sentido de prevenir o problema e tratar adequadamente.

Muitos avanços foram realizados, como estratégias de prevenção e atendimento precoce, contudo o trauma ainda é rotulado como um grave problema social e de saúde. Portanto, o conhecimento epidemiológico possibilita uma ampliação dos projetos de prevenção, além do estabelecimento de prioridades e metas para se evitar novos traumas. Diante disso, o presente trabalho busca investigar as principais vítimas e causas de traumas ortopédicos direcionados a intervenção cirúrgica num hospital de referência na microrregião de São João del-Rei, Minas Gerais, a fim de conhecer o perfil de pacientes e dos principais contextos de ocorrência desses eventos.

A microrregião de São João del-Rei é parte da mesorregião dos Campos das Vertentes, que abrange 36 cidades mineiras. São João del-Rei é a cidade de referência em serviços de saúde dessa microrregião, atendendo uma população total de 192.872 habitantes. O centro de saúde de referência em trauma ortopédico dessa microrregião é o Hospital Nossa Senhora das Mercês.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico prospectivo e descritivo, com abordagem quantitativa, desenvolvido no Hospital Nossa Senhora das Mercês (HNSM). Os dados foram coletados mediante análise de 195 questionários aplicados aos pacientes internados para correção cirúrgica de traumas ortopédicos, no período de 13 de abril de 2018 a 31 de dezembro de 2018.

O questionário elaborado a partir do Questionário Socioeconômico do Ministério da Educação e Cultura do Brasil e adaptado com questões elaboradas pelos autores,

contendo perguntas sobre dados pessoais, antecedentes patológicos, tabagismo, etilismo, comorbidades, tipo de fratura, causa do trauma, data da internação, data da operação e região do corpo acometida pelo trauma. A aplicação do questionário foi feita pessoalmente pelos autores da pesquisa.

A coleta dos dados foi realizada através de visitas semanais nas segundas, quartas e sextas - feiras aos pacientes internados para correção cirúrgica de trauma ortopédico. Nessas visitas, os pesquisadores abordaram cada um dos pacientes, elucidaram os propósitos do estudo e, após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, solicitaram seu preenchimento e conduziram a aplicação do questionário.

No estudo incluíram-se todos os pacientes internados no Hospital Nossa Senhora das Mercês por evento ortopédico traumático que se encontravam elegíveis para intervenção cirúrgica. Os pacientes deveriam concordar em participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da coleta de dados, além de serem capazes de responder às perguntas. Menores de 18 anos que concordaram em participar da pesquisa foram autorizados pelos seus responsáveis legais, através da assinatura do termo de assentimento e do TCLE.

Os pacientes que não foram capazes de responder às perguntas do questionário de forma clara e/ou que não aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foram incluídos no estudo.

As visitas ocorreram com o consentimento da direção do Hospital Nossa Senhora das Mercês e com disponibilização de suporte psicológico para aqueles pacientes que durante a entrevista se sentiram emocionalmente afetados pela recordação do evento traumático.

O banco de dados foi construído no programa Microsoft Office Excel (Microsoft), sendo realizada, posteriormente, a análise epidemiológica com a descrição das frequências das variáveis.

O estudo foi iniciado após submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São João del-Rei, assim como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), por meio da Plataforma Brasil, em cumprimento à resolução do Conselho Nacional de Saúde número 466/2012 (BRASIL, 2012).

3 | RESULTADOS

Foram analisados os dados de 195 questionários, aplicados aos pacientes internados para correção cirúrgica de traumas ortopédicos no Hospital Nossa Senhora das Mercês, durante o período de 13 de abril de 2018 a 31 de dezembro de 2018.

Ao traçar o perfil epidemiológico, observou-se que a maior parte da amostra era composta pelo sexo masculino (61% da amostra), com idade variando entre 7 e 88 anos, com média e mediana de 42,79 e 40 anos, respectivamente. A amostra de pacientes

apresentou desvio padrão de 21,73 anos.

Do total de pacientes, 89 (46,6%) são procedentes da cidade de São João Del Rei e 106 indivíduos 106 (54,4%) são provenientes de outras cidades da microrregião (Tabela 1).

Tabela 1
Perfil epidemiológico dos pacientes internados para correção cirúrgica de traumas ortopédicos no Hospital Nossa Senhora das Mercês, no período de 13 de abril a 31 de dezembro de 2018, em São João del Rei, MG.

Variável	n	%
Sexo		
Feminino	76	39
Masculino	119	61
Idade		
0-9	6	3,1
10-19	17	8,7
20-29	38	19,5
30-39	27	13,8
40-49	24	12,3
50-59	30	15,4
60-69	20	10,3
>70	33	16,9
Procedência		
São João del Rei	89	45.6
Outros	106	54.4

Dentre os questionários analisados, verificou-se que 34 (17,4%) dos traumas ocorreram no trabalho e 161 (82,6%) fora, 28 (14,4%) ocorreram no trajeto casa-trabalho/trabalho-casa e 167 (85,6%) fora deste trajeto. Em 185 (94,9%) dos questionários avaliados os indivíduos declararam não ter havido consumo de álcool nas últimas 10 horas e 10 indivíduos (5,1%) declararam o consumo álcool nas últimas 10 horas anteriores ao trauma. (Tabela 2).

O dia de maior ocorrência de traumas foi o sábado com 40 indivíduos (20,5%), seguido de terça-feira, com 35 indivíduos (17,9%), domingo, 31 indivíduos (15,9%), quinta-feira, 27 indivíduos (13,8%), quarta-feira, 24 indivíduos (12,3%), segunda-feira, 20 indivíduos (10,3%) e sexta-feira, com 18 indivíduos (9,2%).

A maior parte dos pacientes estava internado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com 165 indivíduos (84,6%), seguido por convênio, com 24 pacientes (12,3%) e particular, com 6 pacientes (3,1%).

Quanto à etiologia do trauma, verificou-se que a principal causa das internações foram as quedas, correspondendo a 85 pacientes (43,6%), seguida pelos acidentes de

trânsito (26,7%), com destaque para os relacionados à motocicleta, que afetaram 35 indivíduos (17,9%), seguidos por acidentes envolvendo carro, com 12 indivíduos (6,2%), e atropelamento, com 5 (2,6%) pacientes (Figura 2).

Dentre os acidentes de trânsito, 52 indivíduos eram condutores (86,7%), 5 pedestres (5,0%) e 3 passageiros (8,3%).

Dos acidentes de trânsito envolvendo condutores, 47 indivíduos eram habilitados (90,4%) e 5 não eram habilitados (9,6%).

Após as quedas e os acidentes automobilísticos, as principais etiologias foram: Outros, com 25 indivíduos (12,8%), Práticas esportivas, com 16 indivíduos (8,2%), Acidente com animais, com 8 indivíduos (4,1%), Preensão/esmagamento, com 5 indivíduos (2,6%) e Ferimento por perfurocortante, com 4 indivíduos (2,1%).

Dentre os 195 pacientes participantes da pesquisa, avaliou-se que 158 apresentaram fratura (81,0%) e 37 (19,0%) não apresentaram. A maior parte dos pacientes, 122 (62,6%), declarou não ter tido trauma anterior e 73 indivíduos (37,4%) declararam ter trauma anterior.

A região mais acometida foi Joelho e Perna, com 43 indivíduos (22,1%), seguida de Pé e tornozelo, com 33 indivíduos (17,4%), Quadril e Coxa, com 32 indivíduos (16,4%), Punho e mão, com 26 indivíduos (13,3%), Ombro e braço, com 24 indivíduos (12,3%), Cotovelo e antebraço, com 21 indivíduos (10,8%), Abdome/lombar/dorso/pelve, com 11 indivíduos (5,6%) e Múltiplas regiões, com 5 indivíduos (2,6%).

4 | DISCUSSÃO

Em nosso estudo observamos que 61% dos pacientes analisados eram do sexo masculino, enquanto 39% eram do sexo feminino. O predomínio de vítimas do sexo masculino condiz com resultados previamente publicados na literatura, em que 81% dos indivíduos atendidos por trauma ortopédico em um hospital do Piauí eram homens (SANTOS, 2016).

Segundo Santos (2016), o trauma ortopédico atinge cerca 60 milhões de pessoas por ano no mundo, sendo que este se caracteriza como a principal causa de morbimortalidade na população de 0 a 39 anos. Em nosso estudo, vimos uma variação de idade entre 7 e 88 anos dentre os 195 pacientes internados no Hospital Nossa Senhora das Mercês no período da coleta de dados, sendo que a maior prevalência de idade, 19,5%, está contida entre 20 e 29 anos.

A alta prevalência de acidentes ortopédicos em pacientes jovens e do sexo masculino pode ser relacionada à construção social e à representação histórica da população masculina que corroboram a levá-los a situações de risco. Segundo autores como Welzer-Lang (2001), Carvalho et al (2015) e Motoki et al (2013), indivíduos socializados dentro do que se denomina “casa dos homens” tendem a assumir posturas de coragem e força excessivas, não se sentem vulneráveis em situações que envolvem velocidade ou outros

fatores físicos que representam perigo e tendem a consumir uma maior quantidade de álcool e drogas, além de serem influenciados por grupos de amigos (CARVALHO, 2015; MOTOKI, 2013).

Dos pacientes atendidos, 45,6% residem em São João del Rei, enquanto 54,4% procedem de outros municípios. Esses dados podem ser explicados pelo fato de o Hospital Nossa Senhora das Mercês ser o hospital de referência em traumas ortopédicos da microrregião de São João del Rei, que abrange 192.872 indivíduos (BRASIL, 2015), sendo que a população de São João del Rei é constituída por 89.653 (46,48%) desses indivíduos (IBGE, 2018).

Dentre os pacientes internados, vimos que 84,6% eram beneficiários do Sistema Único de Saúde (SUS), 12,3% estavam internados por convênio e 3,1% por particular. A alta percentagem de indivíduos internados pelo SUS pode estar relacionada com o fato de o Hospital Nossa Senhora das Mercês ser um hospital filantrópico e referência na rede SUS para o atendimento destes pacientes. Segundo Barros (2018), os hospitais filantrópicos são responsáveis por uma grande parte da assistência atribuída ao SUS. De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), mais de 66% dos hospitais que prestavam assistência ao SUS em 2012 eram filantrópicos (RAMOS, 2015).

Em nosso estudo observamos que o principal mecanismo dos traumas ortopédicos nos pacientes estudados foi queda (43,6%), seguido por acidentes de trânsito envolvendo motos (17,9%). Isso difere um pouco da literatura observada, que apresenta a segunda causa encontrada por nós como a principal em indivíduos jovens. Considerando que a maior parte dos pacientes avaliados pelo grupo eram jovens, não era esperado que quedas fossem a principal causa, em especial porque elas geralmente ocorrem predominantemente em idosos. A incidência desse tipo de acidente aumenta com a idade avançada, por questões de comprometimento fisiológico decorrentes do envelhecimento (BUKSMAN, VILELA, PEREIRA, et al, 2008). Por outro lado, acidentes de trânsito tendem a ser mais comuns entre indivíduos de menor faixa etária pela maior exposição a esse tipo de situação.

Observamos ainda que o dia da semana com maior incidência de traumas foi o sábado, seguido da terça-feira. Achados de outros trabalhos indicam os finais de semana como os principais dias para a ocorrência de acidentes e traumas ortopédicos, devido à maior exposição a comportamentos de risco relacionados ao consumo de álcool e outras substâncias, por exemplo. (VIEIRA, HORA, OLIVEIRA, et al, 2011). Ainda podemos considerar a ocorrência de acidentes de trabalho, que poderiam acontecer entre segunda e sexta-feira com maior frequência que nos outros dias. No entanto, alguns trabalhos mostram que esses tipos de acidentes têm maior incidência em dias próximos ao final de semana, como quinta e sexta-feira, pelo efeito cumulativo do cansaço. (GONÇALVES, SAKAE e MAGAJEWSKI, 2018).

Apesar de sábado ter sido o dia com maior número de acontecimentos, os achados relacionados ao consumo de álcool são pouco relevantes. Menos de 6% dos pacientes

entrevistados relataram ter feito uso de álcool há menos de 10 horas do acidente. Isso pode ser explicado pelos extremos de faixa etária, nos quais o consumo de álcool é menor, além de uma possível subnotificação, por receio dos pacientes em informar a verdade.

Considerando o local de ocorrência do trauma, observamos que 17,4% dos traumas ocorrem no ambiente de trabalho, enquanto 82,6% ocorreram em outras localidades que não o trabalho do indivíduo. A ocorrência proporcionalmente menor de traumas durante o trabalho pode ser explicada pela alta prevalência de outros mecanismos de trauma, como os acidentes de trânsito (26,7%) envolvendo motocicletas, carros e atropelamentos, comuns em homens jovens; e as quedas (43,6%), que predominam em indivíduos idosos, principalmente da própria altura em casa. Outra possível explicação para um menor número de acidentes durante o trabalho seria o uso correto de equipamentos de proteção individual (EPIs) e adequadas condições de segurança no ambiente de trabalho.

Porém, observou-se ainda que cerca de 14,4% dos traumas ocorreram no trajeto casa-trabalho e até o ano de 2017, segundo a Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), qualquer acidente sofrido no percurso entre o trabalho e a casa ou de casa para o trabalho é considerado acidente de trabalho. Dessa forma, teríamos um somatório de 31,8% de acidentes de trabalho como mecanismo gerador do trauma e tal dado reafirma o encontrado na literatura que aponta que acidentes no exercício da atividade laboral representam custos importantes para os serviços de saúde, tanto nas portas de entrada de urgência, quanto em internações, reabilitação, medicamentos, dentre outros. (MALTA, 2015) Outro dado da literatura que corrobora com o achado do estudo em questão é uma pesquisa que avaliou a notificação de acidente traumático em hospital público da Amazônia brasileira e registrou o acidente de trabalho como terceira causa mais comum de internação por trauma. (SOUZA et al, 2017) Adicionalmente, outra pesquisa realizada na cidade de Paracatu no estado de Minas Gerais revelou que os acidentes de trabalho foram a quarta etiologia mais comum de trauma em pacientes atendidos no hospital da cidade. (SILVA et al, 2017). Vale ressaltar que nesses estudos não foi encontrada a conceituação de “acidente de trabalho” e tal fato não permite dizer que os acidentes de trajeto casa-trabalho foram incluídos em tal categoria conforme previa a CLT (1943).

No entanto, com a Reforma Trabalhista de 2017, o acidente de trajeto (casa-trabalho) passa a não configurar mais acidente de trabalho. A Lei 13.467/2017 alterou o parágrafo segundo do artigo 58 da CLT, excluindo do tempo à disposição do empregador, o período despendido pelo trabalhador no percurso entre trabalho e residência. Dessa forma, diante de tais mudanças na legislação trabalhista, espera-se uma diminuição do número de acidentes de trabalho notificados. Porém, é necessário atentar-se para a mudança de definições do que se enquadra ou não como acidente de trabalho para que os dados futuros não marcarem esse desafio da saúde pública e não desmobilize esforços voltados para a segurança dos trabalhadores (seja no ambiente de trabalho ou no percurso casa-trabalho).

REFERÊNCIAS

BARROS, T. G. T.; LUPPI, C. G. **Hospitais filantrópicos beneficiados por programa de incentivo financeiro: uma análise de desempenho**. Saúde Debate. Rio de Janeiro, V. 42, n. 116, p. 52-62, jan-mar 2018.

BRASIL. **Consolidação das Leis do Trabalho** – CLT - 1943.

BRASIL. DATASUS: **População residente por ano segundo município**. 2015. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?novapop/cnv/popbr.def

BRASIL. Lei nº 13.467/2017. **Reforma Trabalhista**. Brasília, DF, Novembro 2017.

BUKSMAN, S.; VILELA, A.L.S.; PEREIRA, S.R.M.; et al. **Queda em idosos: Prevenção.** Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008.

CARVALHO, I. C. C.; SARAIVA, I.S. **Perfil das vítimas de trauma atendidas pelo serviço de atendimento móvel de urgência**. RevInterd. V. 8, n. 1, 2015.

FERREIRA, R.C.; VARGA, C. R. R. **Trabalho em equipe multiprofissional: a perspectiva dos residentes médicos em saúde da família**. Ciênc. Saúde Coletiva. vol. 15, suppl.1, pp. 1428-1429. 2011.

GONÇALVES, S.B.B; SAKAE, T.M.; MAGAJEWSKI, F.L. **Prevalência e fatores associados aos acidentes de trabalho em uma indústria metalmecânica.** Rev. Bras. Med. Trab., n.16, v.1, 2018.

GOULART, A.F.G.; CASANOVA, J.M.P.F.; **Utilidade de scores de trauma na avaliação do doente politraumatizado.** Faculdade de Medicina de Coimbra**.** 2014. Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/37440/1/Utilidade de scores de trauma na avaliacao do doente politraumatizado.pdf.

GOVERNO DE MINAS. **Mesorregiões e microrregiões**. 2010. Disponível em: http://www.mgweb.mg.gov.br/governomg/portal/c/governomg/conheca-minas/geografia/5669-localizacao-geografica/69547-mesorregioes-e-microrregioes-ibge/5146/5044.

IZQUIERDO, D.C.; GARCÍA, R.A.G.; **Trauma ocular e politrauma**. Revista Cubana de Oftalmoligía. Ciudade de laHaban, v.25, n.2, 2012. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762012000400002.

KFURI JR, M. **O trauma ortopédico no Brasil**. RevBrasOrtop**.** 2011;46(1).

LINO JUNIOR, W. et al .**Statisticalanalysisofinfantile-juvenileorthopaedic trauma in a tropical metropolis' orthopaedicemergencyroom**. Acta ortop. bras., São Paulo , v. 13, n. 4, 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-78522005000400005>.

MALTA, D. C.; STOPA, S. R.; SILVA, M. M. A.; et al. **Acidentes de trabalho autorreferidos pela população adulta brasileira, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013**. Ciência e saúde coletiva, v. 22, n. 1, p. 169-178, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS: **População residente por ano segundo município. 2015**. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?novapop/cnv/popbr.def.

MOTOKI, T.H.C.; CARVALHO, K. C.; VENDRAMIN, F.S. **Perfil de pacientes vítimas de trauma em membro inferior atendidos pela equipe de cirurgia reparadora do Hospital Metropolitano de Urgência e Emergência.** RevBrasCirPlást. , v. 2, n.2, 2013.

PAIVA; L.; ROSSI, L.A.; COSTA, M.C.S.; DANTAS, R.A.S. **Experiência do paciente politraumatizado e suas consequências**. Rev Latino-Am Enfermagem (Ribeirão Preto). 2010;18(6):1-9.

RAMOS, M.C.A.; CRUZ, L. P.; KISHIMA, V. C.; et al. **Avaliação de desempenho de hospitais que prestam atendimento pelo sistema público de saúde, Brasil**. Rev. Saúde Pública. Universidade de São Paulo, 2015.

RASSLAN, S.; BIROLINO, D. O **trauma como modelo de doença**. RevColBrasCir (Rio de Janeiro). 1998;25(5):3. doi: http:// dx.doi.org/10.1590/S0100-69911998000500001.

SANTOS, L. F. S.; FONSECA, J. M. A.; CAVALCANTE, B. L. S.; et al**. Estudo epidemiológico do trauma ortopédico em um serviço público de emergência.** Cad. Saúde Colet., Rio de Janeiro, v. 24 , n.4, 2016.

SILVA, L. A. P.; FERREIRA, A. C.; PAULINO, R. E. S. et al. **Análise retrospectiva da prevalência e do perfil epidemiológico dos pacientes vítimas de trauma em um hospital secundário.** Rev Med (São Paulo). 2017 out.-dez.;96(4):246-54.

SOUSA, L. R. B.; SOUSA, G. S.; MONROE, K. C. M. C. et al. **Notificação Do Acidente Traumático Em Um Hospital Público Da Amazônia Brasileira.** Rev Bras Promoção à Saúde, Fortaleza, 30(1): 64-71, jan./mar., 2017.

VIEIRA, R.C.A.; HORA, E.C.; OLIVEIRA, D.V.; et al. **Levantamento epidemiológico dos acidentes moticiclísticos atendidos em um Centro de Referência ao Trauma de Sergipe.** Rev. Esc. Enferm**.** USP, v. 45, n.6, 2011.

WELZER-LANG, Daniel. **Le viol au masculin**. Paris: L' Harmattan, 1988.

CAPÍTULO 24

PREVALÊNCIA E CONSEQUÊNCIAS DO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS ENTRE ADOLESCENTES E JOVENS ESTUDANTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 12/02/2021

Júlia da Silva Costa
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0002-5658-2666

Julia Braga Holliday
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0001-9059-6896

Sávia Vieira Rosembarque
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0002-5362-2298

Maria Luiza Batista Gregianin
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0002-3053-9037

Gabriela Brito Bothrel
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0002-5828-5331

Camila de Freitas Rodrigues
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0003-1852-5318

Maria Aparecida Turci
Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
0000-0002-4380-4231

RESUMO: Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são hormônios sintéticos derivados da testosterona que ganharam notoriedade no meio esportivo, a partir de 1950, com a utilização por atletas de elite que buscavam a melhora da performance nos esportes. Atualmente, observa-se uma alteração no perfil dos usuários, com um maior consumo por atletas recreativos e por outros grupos para fins estéticos e ocupacionais. Dentre esses, destaca-se a utilização por adolescentes e jovens, ainda em idade escolar, a qual é maior que o da população geral. A presente revisão sistemática se propõe a analisar esse contexto de uso e as consequências trazidas para essa população. Foram analisados 35 estudos de nacionalidades variadas, datados a partir de 1990. A maioria dos estudantes cursavam o ensino médio e a prevalência geral variou de 1,2% a 6,3%, sendo as mais altas observadas no sexo masculino, em alunos de séries inferiores e nos praticantes de esportes e musculação. Observou-se que o fator mais relevante para o uso dos anabolizantes foi a baixa satisfação com o corpo e o desejo de melhorar a aparência. Os fornecedores das substâncias eram desde colegas a treinadores. Avaliou-se ainda o conhecimento dos alunos quanto aos efeitos das substâncias e a associação com o uso de outras

drogas e bebidas alcoólicas, sendo essa muito relevante. Comportamentos comuns entre os usuários foram o aumento de agressividade e violência, ideação suicida, baixa autoestima, menor desempenho escolar e envolvimento com situações de risco, como compartilhamento de agulhas. Diante desses resultados é possível constatar a relevância de se aprofundar no estudo da gênese e continuidade do consumo de EAA pelos mais jovens, sendo essencial fortalecer, desenvolver e estabelecer medidas eficazes de prevenção e controle do uso.
PALAVRAS - CHAVE: adolescentes; esteroides anabolizantes; promoção da saúde.

PREVALENCE AND CONSEQUENCES OF THE USE OF ANDROGENIC ANABOLIZING STEROIDS AMONG ADOLESCENTS AND YOUNG STUDENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic hormones formed from testosterone that became notorious among sportsmen, around 1950, when were used by elite athletes in order to improve their performance. Today, AAS users are observed to be different from the past, being mostly used by recreational athletes or by other people for esthetical and occupational purposes. Among these people, stands out the use by adolescents and young adults, still in school age, being higher than general population. The present systematic review propose to analyze this context and the consequences brought to this population. 35 studies from different nationalities were analyzed, and they date back to 1990 to the present day. Most students analyzed were in high school and the prevalence of AAS use varied from 1,2% to 6,3%, mostly among males, younger students and those who practice competitive sports. It was observed that the main reason for steroid use was dissatisfaction with their own body and desire to modify their appearance. Substance suppliers identified were mostly peers and coaches. Knowledge concerning AAS side effects and association with other drugs were also evaluated. Common behaviors among steroid users were increase of aggression and violence, suicidal ideation, low self-esteem, lower school performance and involvement in risky situations, such as sharing needles. Based on these results it is possible to state the importance of deepening studies on the use of AAS among young people, in order to strengthen, develop and establish effective actions in prevention and in use control.
KEYWORDS: adolescentes; esteroides anabolizantes; promoção da saúde.

1 | INTRODUÇÃO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são hormônios sintéticos derivados da testosterona que promovem crescimento e divisão celular, principalmente em tecidos musculares e ósseos. O uso dessas substâncias com propósitos clínicos é datado desde 1930, com a intenção de estimular a puberdade, restabelecer a composição corporal dos sobreviventes de guerra e recuperar após grandes cirurgias. A partir de 1950, os EAA ganharam maior notoriedade no meio esportivo com a utilização por atletas de elite, que buscavam a melhora da performance nos esportes (KINDLUNDH et al., 1999).

Embora existam indicações precisas para o uso dessas substâncias, a literatura aponta a preocupação com as diversas alterações metabólicas ocasionadas pelos

esteroides anabolizantes, principalmente quando o uso é indiscriminado e indevido. Os efeitos hormonais mais apontados são: o desenvolvimento de hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, diminuição da tolerância à glicose, hipertensão, hepatotoxicidade e hipogonadismo (KINDLUNDH *et al.*, 1999, LORANG *et al.*, 2011) As consequências também incluem alterações no comportamento e humor, destacando-se o aumento da agressividade, irritabilidade e a associação com depressão, sendo observados até mesmo episódios de mania (NILSSON, 2001; LORANG *et al.*, 2011; WICHSTR, 2006).

Atualmente, o perfil dos usuários tem se alterado novamente. Estudos sugerem um maior consumo por atletas recreativos e por outros grupos para fins estéticos e ocupacionais (DUNN; WHITE, 2011). Dentre esses grupos, tem sido um consenso em diversos países que a utilização por jovens e adolescentes em idade escolar é maior que o da população geral. Estudos transversais realizados nos EUA (LORANG *et al.*, 2011), Austrália (DUNN; WHITE, 2011), Gana (SAGOE *et al.*, 2015) e Brasil (Araújo, 2003) demonstram uma prevalência de uso na população jovem geral como sendo de 1,4%, 2%, 3,8% e 5,46%, respectivamente. Quanto à diferença entre sexos, observa-se que os meninos são os usuários principais, porém o consumo por meninas tem se elevado.

Ademais, tem sido significativa a associação entre o uso de agentes anabolizantes androgênicos pelos grupos mais jovens com o consumo de drogas, como tabaco, maconha e cocaína. A polifarmácia e o alcoolismo também é muito presente. Esses fatores reforçam a necessidade de se compreender o que determina e quais fatores estão relacionados à gênese e ao uso recorrente dos EAA na juventude para que sejam realizadas medidas de prevenção e educação que atuem na diminuição da busca e, consequentemente, nos prejuízos orgânicos e sociais.

O presente estudo se propõe a analisar a prevalência do uso de EAA por jovens e adolescentes estudantes, bem como os motivos que determinam esse consumo e as consequências que podem ser observadas.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão sistemática, realizada entre os meses de agosto a dezembro de 2019, com o objetivo de verificar a prevalência e as consequências do uso de anabolizantes esteróides em adolescentes e jovens estudantes de diversas nacionalidades. A relevância e a exclusividade do tema foram avaliadas através das bases bibliográficas empregadas em revisões anteriores de temas semelhantes, como a Cochrane® e a PROSPERO®, e as bases não controladas por editores científicos ou comerciais, ou seja, a literatura cinzenta. O protocolo do estudo está filiado à disciplina Projeto em Equipe da Universidade José Rosário do Vellano (UNIFENAS - BH).

Inicialmente, foram identificadas as palavras-chave, sendo elas: adolescentes e jovens; esteroides anabolizantes androgênicos; prevalência; complicações. Em seguida, foi

feita uma busca automática na plataforma BVSalud mediante palavras chave - os descritores de busca: (tw:(students)) AND (tw:(Adolescent)) OR (tw:(Adolescence)) AND (tw:(anabolic agents)) OR (tw:(Anabolic Effect)) AND (tw:(prevalence)) OR (tw:(epidemiology)) OR (tw:(complications)), com filtros para publicações a partir de 1990 e estudos em inglês, português ou espanhol. Ademais, foi realizada a busca manual através das plataformas Google Acadêmico®, PubMed® e Scielo®.

As fases seguintes foram realizadas em duplicata, ou seja, 2 duplas de revisores realizaram seleção de artigos para avaliação de elegibilidade e consequente triagem, mediante leitura apenas do título e do resumo. Por fim, na etapa de seleção final, foi realizada leitura do texto completo, também em duplicata, para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A partir daí, foi realizada a extração de dados e síntese dos resultados.

Os critérios de inclusão usados foram: amostra de adolescentes e jovens matriculados em escolas de qualquer país e estudos que abordem a prevalência do uso de EAA e/ou consequências desse uso, além dos filtros já anteriormente citados. Foram excluídos os estudos cuja amostra eram alunos que fossem atletas de alto rendimento e os estudos do tipo revisão narrativa.

Outras variáveis obtidas foram as diferenças da prevalência do uso entre os sexos e da prevalência do uso entre estudantes que praticam atividade física e os que não praticam e a relação entre os diferentes tipos de atividade física associadas ao uso EAA.

3 I RESULTADOS

Inicialmente, 58 artigos foram selecionados, em duplicata, mediante a leitura do título e resumo dos textos. Após eliminados os 3 artigos repetidos, somou-se os 13 artigos referentes à busca manual, chegando ao total de 68 relatos rastreados. A partir desse momento, esses estudos foram lidos na íntegra pelos mesmos dois grupos de autores, os quais identificaram 45 e 43 artigos. Após análise em conjunto dos artigos, retirou-se as duplicatas, chegando a um consenso de 46 estudos. A partir de então, ao analisar de forma mais detalhada os estudos, foram eliminados 8 por incompatibilidade metodológica. Os outros 4 artigos também eliminados, não foram encontrados em nova busca. Por fim, 34 textos foram incluídos na síntese.

Dos 34 estudos incluídos, 33 correspondem a estudos transversais e apenas um foi longitudinal (NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999). A maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos (EUA) e as datas de publicação variaram entre 1990 e 2017. Os dados referentes às prevalências do uso de EAA encontram-se na Tabela 1.

Entre as pesquisas, 22 foram realizadas apenas em escolas de ensino médio (KINDLUNDH *et al.*, 1999; LORANG *et al.*, 2011; WICHSTR, 2006; SAGOE *et al.*, 2015; ARAÚJO, 2003; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; MACKINNON; *et al.*, 2001; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.*, 1998; MIDDLEMAN *et al.*, 1994; TANNER *et al.*, 1995;

DURANT *et al.*, 1992; DURANT *et al.*, 1994; WHITEHEAD *et al.*, 1992; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; NILSSON, 2001, GAA *et al.*, 1994; KOKKEV *et al.*, 2008; PALLESEN *et al.*, 2006; KINDLUNDH, 2001). As demais abrangeram escolas de ensino fundamental e médio, ou apenas ensino fundamental ou de ensino superior. Em geral, o maior número de trabalhos apresentou amostras que variavam entre 1000 e 3000 indivíduos (KINDLUNDH *et al.*, 1999; ARAÚJO, 2003; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; MACKINNON, *et al.*, 2001; KINDLUNDH *et al.*, 1998; DURANT *et al.*, 1994; DURANT *et al.*, 1993; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; PALLESEN *et al.*, 2006; NILSSON, 1995).

Autores	País de realização	Ano de publicação	Prevalência geral de EAA*	Prevalência de EAA por sexo**
JAMPEL et al.	EUA	2015	-	-
KOKKEVI et al.	Bulgária, Croácia, República do Chipre, Grécia, Eslováquia, Reino Unido	2017	Bul 2,2% Cro 3,5% Cyp 2,3% Gre 2,0% Eslo 1,2% RU 2,0%	Bul H:4,0% M: 0,7% Cro H:4,4% M: 2,4% Cyp H:4,5% M:0,5% Gre H:3,2% M: 1,2% Eslo H:2,5% M: 0,2% RU H:2,2% M: 1,7%
BUCKMAN et al.	EUA	2013	3,1%	-
HOFFMAN et al.	EUA	2008	1,6%	H: 2,4% M: 0,8%
ELLIOT et al.	EUA	2007	5,3%	-
VANDERBERG et al.	EUA	2007	1,5%	-
PALLESEN et al.	Noruega	2006	2,1%	H: 3,6% I M: 0,6%
WICHSTRKM et al.	Noruega	2006	1,9%	-
IRVING et al.	EUA	2002	4,15%	H: 5,4% I M: 2,9%
KINDLUNDH et al.	Suécia	2001	-	H: 2,1%I M: 0,2%
MACKINNON et al.	EUA	2001	-	-
KINDLUNDH et al.	Suécia	1999	1,6%	-
V.G. et al.	EUA	1999	6,3%	-

SZTAINER et al.	EUA	1999	2,8%	H: 2,3% I M: 0,5%
FAIGENBAUM et al.	EUA	1997	2,7%	H: 2,6% I M: 2,8%
KINDLUNCH et al.	Suécia	1998	1,6%	H: 1,7% I M: 0,1%
HANDELSMAN et al.	Austrália	1997	-	H: 3,2% I M: 1,2%
SCOTT et al.	EUA	1996	2,5%	H: 4,5% I M: 0,8%
MELIA et al.	Canadá	1996	2,8%	H: 4,8% I M: 2,2%
MIDDLEMAN et al.	EUA	1995	-	H: 5,7% I M: 1,7%
TANNER et al.	EUA	1995	2,7%	H: 4,0% I M: 1,3%
NILSSON et al.	Suécia	1995	-	H: 5,8% I M: 1%
DURANT et al.	EUA	1994	3,8%	H: 4,8% I M:2,9%
RADAKOVICH et al.	EUA	1993	3,8%	H: 4,7% I M:3,2%
DURANT et al.	Inglaterra	1993	4,2%	H:6,5% I M:1,9%
WHITEHEAD et al.	EUA	1992	5,3%	H: 5,3% I M: não avaliou
KOMOROSKI et al.	EUA	1992	4,4%	H: 7,6% I M: 1,5%
STRONG et al.	EUA	1990	4,4%	H: 6,5% I M: 2,5%
NILSSON et al.	Suécia	2001	-	H: 2,9% I M: 0%
LORANG et al.	EUA	2014	1,4%	H: 1,7% I M: 1,1%
GAA et al.	EUA	1994	1,9%	H: 3% I M: 0,9%
DUNN et al.	Austrália	2011	2%	H: 3,1% I M: 1,7%
ARAÚJO et al.	Brasil	2003	5,46%	H: 10,69%I M: 1,1%
SAGOCA et al.	Gana	2014	3,8%	H: 4,9% I M: 3,1%

TABELA 1: Relação dos estudos e prevalências do uso de EAA encontradas.

Legenda: EAA: esteroides anabolizantes androgênicos; H: Homem; M: Mulher.

À análise dos fatores que motivaram ou predispuseram ao uso de EAA, o mais relevante foi a baixa satisfação com o corpo, citado em 15 artigos (KINDLUNDH *et al.,* 1999; Araújo, 2003; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.*, 1995; PALLESEN *et al.*, 2006; KINDLUNDH, 2001; JAMPEL *et al.*, 2016; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; SCOTT *et al.*, 1996; MELIA *et al.,* 1996). Estar envolvido em atividades esportivas e a melhora da performance atlética também foi citado (DUNN; WHITE, 2011; ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.*, 1995; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; KINDLUNDH, 2001; BUCKMAN *et al.*, 2013; SCOTT *et al.*, 1996). Alguns estudos (WICHSTR, 2006; DUNN; WHITE, 2011; KOMOROSKI, 1992; PALLESEN *et al.*, 2006; KINDLUNDH, 2001; HOFFMAN *et al.*, 2008; SCOTT *et al.*, 1996; RADAKOVICH *et al.*,1993) apontaram que indivíduos do sexo masculino estão mais predispostos a fazer uso das substâncias, como apresentado no Gráfico 1.

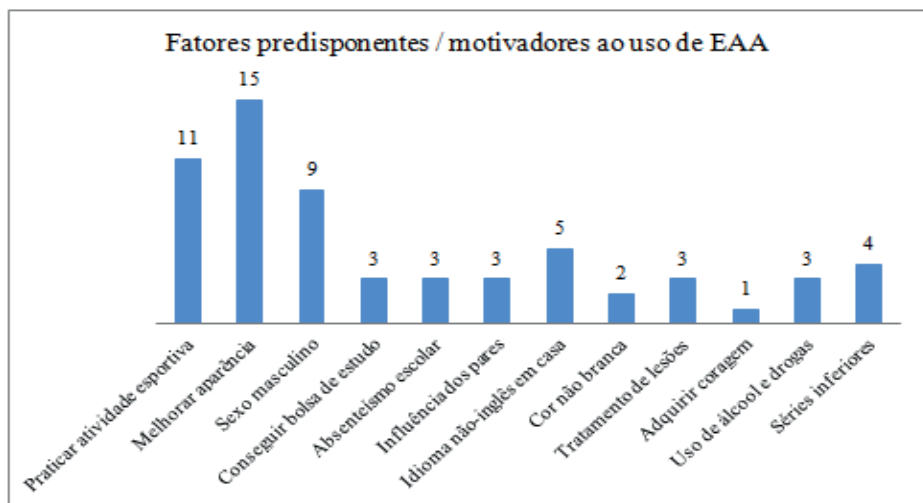
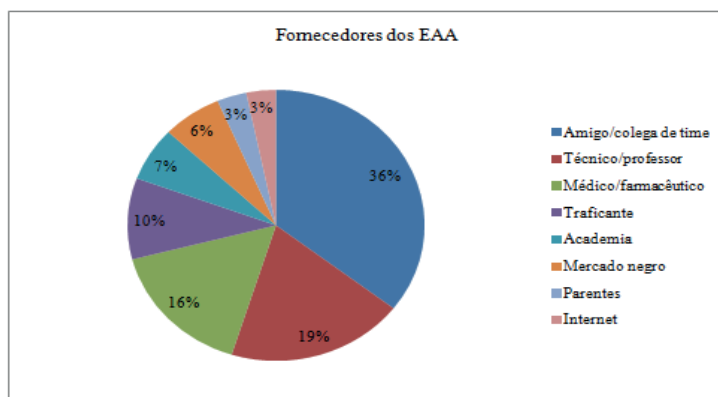



GRÁFICO 1: Fatores predisponentes/motivadores ao uso de EAA.

Em relação a prática de atividade física e a prevalência do uso de EAA, 14 artigos (LORANG *et al.,* 2011; SAGOE *et al.*, 2015; ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; TANNER *et al.,* 1995; WHITEHEAD *et al.*, 1992; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; NILSSON, 2001; GAA *et al.*, 1994; NILSSON, 1995; HANDELSMAN *et al.*, 1997; SCOTT *et al.*, 1996; MELIA *et al.,* 1996; RADAKOVICH *et al.*,1993) afirmam que o uso é maior nos alunos que praticam esportes.

Os estudos afirmam que a prevalência é ainda maior no grupo envolvido em competição (KOMOROSKI, 1992; NILSSON, 1995; MELIA *et al.,* 1996).

Quatro artigos revelaram que os usuários de EAA praticam mais esportes do que os não usuários, sendo que a prevalência dos praticantes variou de 10,77% (ARAÚJO, 2003) a 83,7% (SAGOE *et al.*, 2015; ARAÚJO, 2003; KOMOROSKI, 1992; GAA *et al.*, 1994).

Os esportes nos quais os jovens mais utilizavam EAA foram: futebol americano (LORANG *et al.,* 2011; STILGER *et al.*, 1999; TANNER *et al.,* 1995; TERNEY, 1990; GAA *et al.*, 1994; HANDELSMAN *et al.*, 1997; RADAKOVICH *et al.*,1993), futebol (LORANG *et al.,* 2011; ARAÚJO, 2003; HANDELSMAN *et al.*, 1997), basquete (TANNER *et al.,* 1995), lutas marciais (LORANG *et al.,* 2011; SAGOE *et al.*, 2015; TERNEY, 1990; GAA *et al.*, 1994; HANDELSMAN *et al.*, 1997; RADAKOVICH *et al.*,1993) e ginástica (ARAÚJO, 2003; HANDELSMAN *et al.*, 1997). Ademais, na musculação (WHITEHEAD *et al.*, 1992, NILSSON, 2001; (HANDELSMAN *et al.*, 1997) também foi encontrada alta prevalência de usuários.

Quanto ao acesso às substâncias anabolizantes, a maioria dos artigos apontou que amigos ou colegas de time escolar eram os principais fornecedores (ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.,* 1995; WHITEHEAD *et al.*, 1992; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; NILSSON, 2001; GAA *et al.*, 1994; KOKKEV *et al.*, 2008), seguido dos treinadores e professores (ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; TANNER *et al.,* 1995; TERNEY, 1990; GAA *et al.*, 1994; SCOTT *et al.*, 1996), como ilustrado no Gráfico 2.

Quanto ao conhecimento sobre os efeitos dos EAA, um estudo (RADAKOVICH *et al.*,1993) mostrou que 60% dos usuários e 38% dos não usuários sabem das ações dessas substâncias na melhora da performance esportiva, sendo também reportado corretamente o efeito de aumento de massa muscular e força (TANNER *et al.,* 1995; KOMOROSKI, 1992). Outros estudos apontam que os jovens tinham conhecimento sobre os efeitos colaterais (MELIA *et al.,* 1996), como esterilidade, agressividade e impotência. Ao comparar as impressões de usuários com a de não usuários, os primeiros acreditavam que ao administrar os EAA ficavam mais bonitos e mais fortes, enquanto os que não usavam não percebiam essas mudanças nos colegas (WHITEHEAD *et al.*, 1992, ELLIOT *et al.*, 2007).

Ao relacionar o uso de EAA com outras drogas, a associação mais comum encontrada nos estudos foi a com álcool, citada em 15 artigos, seguida do uso de maconha, apresentada por 10 estudos (LORANG *et al.,* 2011; WICHSTR, 2006; DURANT *et al.*, 1994; DURANT et al., 1993, WHITEHEAD *et al.*, 1992; NILSSON, 2001; ELLIOT *et al.*, 2007; BUCKMAN *et al.*, 2013; SCOTT *et al.*, 1996; RADAKOVICH *et al.*,1993) e tabaco (KINDLUNDH *et al.,* 1999; DUNN; WHITE, 2011; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; DURANT *et al.*, 1994; ELLIOT *et al.*, 2007; NILSSON, 1995; BUCKMAN *et al.*, 2013; RADAKOVICH *et al.*,1993), demonstrado no Gráfico 3.

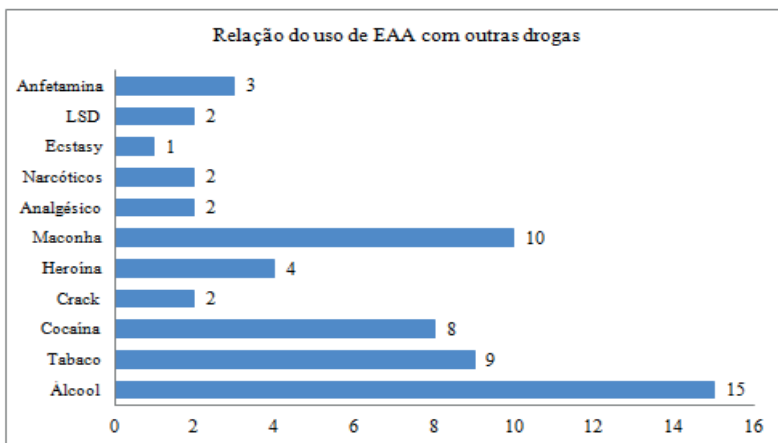



GRÁFICO 3: Relação do uso de EAA com outras substâncias.

A alteração de comportamento mais comumente encontrada foi o aumento de agressividade e violência associados ao uso das substâncias anabolizantes (WICHSTR, 2006; DUNN; WHITE, 2011; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.*, 1995; KINDLUNDH, 2001; SCOTT *et al.*, 1996). Outros achados relevantes foram ideação suicida (MIDDLEMAN *et al.,* 1994; KOKKEV *et al.*, 2008; ELLIOT *et al.*, 2007; IRVING *et al.,* 2002) e baixa autoestima (KINDLUNDH, 2001; IRVING *et al.,* 2002).

Como consequências do uso de EAA, agressividade, violência (ARAÚJO, 2003; KINDLUNDH *et al.,* 1998; KINDLUNDH *et al.,* 1999; KOKKEV *et al.*, 2008; SCOTT *et al.*, 1996) e aumento da massa muscular (SAGOE *et al.*, 2015; KINDLUNDH *et al.,* 1998, WHITEHEAD *et al.*, 1992; HOFFMAN *et al.*, 2008) foram as mudanças mais citadas. Além dessas, o compartilhamento de agulhas (Araújo, 2003; DURANT *et al.*, 1994; DURANT et al., 1993; MELIA *et al.,* 1996) foi outro dado destacado por alguns autores. Esses desfechos são apresentados no Gráfico 4.

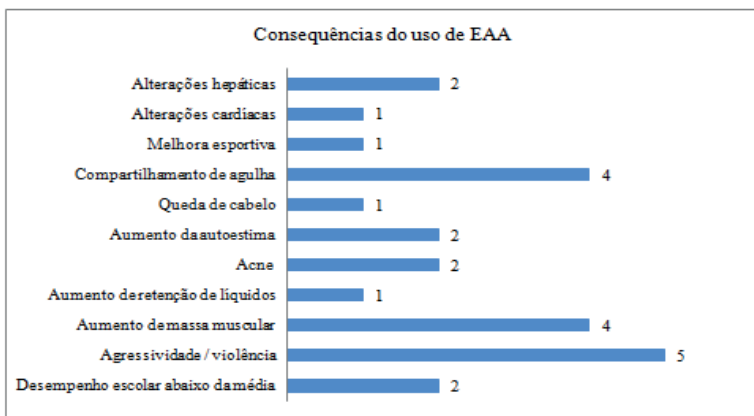



GRÁFICO 4: Consequências do uso de EAA

4 I DISCUSSÃO

Após analisar as prevalências demonstradas pelos estudos, foi um consenso que o uso dos esteroides anabolizantes androgênicos por estudantes é relevante em todos os trabalhos. A maioria destes também trouxe uma incidência maior no sexo masculino, corroborando dados da última revisão sistemática publicada em 1997 por YASALIS, et al. Já a utilização por meninas vem crescendo, sendo que no estudo de FAIGENBAUM (1997) a prevalência já é superior a do sexo masculino. Uma das explicações para isso pode estar relacionada a maior participação feminina em eventos esportivos e em comportamentos antes considerados masculinos, além da busca por um padrão de beleza.

A maioria dos estudos tinham como amostra apenas estudantes do ensino médio, fazendo com que o número de usuários fosse maior que nas demais séries. Porém, nos estudos que analisaram o ensino fundamental em comparação ao ensino médio, o uso era maior nas séries inferiores (DUNN WHITE, 2011; HOFFMAN *et al.*, 2008), o que pode estar relacionado a um amplo contexto social. Nessa faixa etária há uma busca por aceitação de grupos e a estética é um meio para isso. Ademais, existe uma maior influência dos pares e de professores.

Na tentativa de compreender os fatores que levam ao uso de substâncias anabolizantes, a maioria dos artigos apontou principalmente a busca por melhor aparência (KINDLUNDH *et al.,* 1999; ARAÚJO, 2003; HOFFMAN *et al.*, 2008; SCOTT *et al.*, 1996; MELIA *et al.,* 1996; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.,* 1995; PALLESEN *et al.*, 2006; KINDLUNDH, 2001; JAMPEL *et al.*, 2016; BUCKMAN *et al.*, 2013) e por performance esportiva otimizada (ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; KINDLUNDH *et al.,* 1998; TANNER *et al.*, 1995; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; KOKKEV *et al.*, 2008; KINDLUNDH, 2001;BUCKMAN *et al.*, 2013; SCOTT *et al.*, 1996). Esses dados corroboram com desejos comumente encontrados em

adolescentes e jovens na idade escolar, de se destacarem e se encaixarem em padrões de beleza pré-estabelecidos.

A busca por melhor aparência, sendo citada majoritariamente como aumento de massa muscular e de caracteres androgênicos, foi mencionada em trabalhos que apontam maior uso de EAA por meninos, sendo esse o gênero que apresentou maior predisposição às substâncias selecionadas. Essa informação pode refletir aspectos de insatisfação com o corpo e de baixa autoestima, os quais tendem a impactar a construção de personalidade e que poderiam ser abordados com apoio psicológico, oferecendo mais efeitos benéficos ao indivíduo.

Ao abordar a questão da melhora de prática esportiva, autores apontaram que o uso de EAA é mais frequente em jovens que praticam esportes competitivos, como artes marciais e futebol americano (SAGOE *et al.*, 2015; ARAÚJO, 2003; KOMOROSKI, 1992; GAA *et al.*, 1994), além dos que buscam bom desempenho esportivo como meio de ingressar em faculdades (SAGOE *et al.*, 2015;TERNEY, 1990; SCOTT *et al.*, 1996). Tais fatos podem ser um estímulo exagerado à competitividade, o qual direciona os jovens a buscarem alternativas medicamentosas, ilícitas e potencialmente prejudiciais ao organismo para alcançarem essa posição de destaque esportivo. Como a maioria dos estudos baseia-se em esportes tradicionalmente norte-americanos, o maior destaque se dá para o futebol americano, subnotificando o uso nos demais esportes.

Um número menor de estudos relacionou a utilização de esteroides anabolizantes à condições socioeconômicas desfavoráveis. Isso pode ser decorrente do fato de que o acesso a essas substâncias possui custo elevado, sendo mais utilizado por indivíduos de classes sociais mais altas. Porém, a maioria das pesquisas foi realizada em países desenvolvidos, o que gera um viés na amostra dos estudantes, os quais têm renda superior daqueles provenientes de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

Em relação a obtenção de EAA apontada pelos estudos, a principal fonte são colegas e amigos (36%) (ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; TANNER *et al.,* 1995; WHITEHEAD *et al.*, 1992; KOMOROSKI, 1992; TERNEY, 1990; NILSSON, 2001; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 1999; KOKKEV *et al.*, 2008). Contudo, cerca de 35% das fontes são adultos, incluindo treinadores, professores (ARAÚJO, 2003; STILGER *et al.*, 1999; TANNER *et al.,* 1995; (TERNEY, 1990; GAA *et al.*, 1994; SCOTT *et al.*, 1996), médicos e farmacêuticos (ARAÚJO, 2003; TANNER *et al.,* 1995; WHITEHEAD *et al.*, 1992; TERNEY, 1990; SCOTT *et al.*, 1996). Esse dado evidencia como o acesso às substâncias é facilitado a esses jovens, estando ao alcance em seus ambientes de maior convivência. O fato de treinadores e professores também serem fontes de EAA deflagra uma situação ainda mais grave, visto que nesses casos o uso desses compostos é endossado por adultos, os quais têm papel de responsabilidade na educação dos jovens.

Ainda que 60% dos usuários de anabolizantes fizessem o uso para aumentar a massa muscular e força (TANNER *et al.*, 1995; KOMOROSKI, 1992), os estudantes que

não utilizavam as substâncias não perceberam mudanças corporais significativas nos colegas (WHITEHEAD *et al*., 1992; ELLIOT *et al.*, 2007). Os efeitos prejudiciais à saúde, como esterilidade, agressividade, impotência (MELIA *et al.,* 1996) e o impacto deles na qualidade de vida foi de conhecimento dos alunos e, ainda assim, o uso de EAA não foi reduzido (HOFFMAN *et al*., 2008). Além de ser do conhecimento dos alunos, os efeitos também foram percebidos pelos usuários, os quais relataram acne (ARAÚJO, 2003; KINDLUNDH *et al.,* 1998), queda de cabelo (ARAÚJO, 2003) e aumento da retenção de líquidos (KINDLUNDH *et al.,* 1998). Contudo, a maioria dos artigos não teve como enfoque averiguar as consequências físicas secundárias ao uso de esteroides.

Outro aspecto significativo foi a grande associação com o uso de drogas e, principalmente, de álcool entre alunos usuários de EAA. Destaca-se o estudo de BUCKMAN, et al (2013) feito com meninos nos Estados Unidos da América em que foi demonstrado que até 83% dos participantes haviam ingerido álcool nos últimos 30 dias anteriores à aplicação do questionário. Isso pode ser resultado deste grupo ser mais influenciável e estar buscando a formação de sua identidade e independência.

Soma-se o fato de que a via de administração principal dos EAA é injetável, assim como de outras drogas, o que predispõe a utilização concomitante. O compartilhamento de agulhas foi uma prática observada em quatro estudos (ARAÚJO, 2003; DURANT *et al*., 1994; MELIA *et al.,* 1996), sendo essa conduta de alto risco para contrair possíveis infecções transmissíveis, colocando os adolescentes em uma situação de vulnerabilidade. Tal situação é ainda agravada pelo início da vida sexual precoce (ELLIOT *et al*., 2007), pelo sexo desprotegido e pelo alto número de parceiros, sendo esses comportamentos frequentes na população estudada (MIDDLEMAN *et al.,* 1994,).

Atitudes agressivas (DUNN; WHITE, 2011; TANNER *et al.,* 1995; KINDLUNDH, 2001; SCOTT *et al*., 1996) também foram descritas como hábitos comuns em usuários de anabolizantes, como o maior envolvimento em brigas na escola, a imprudência no trânsito (MIDDLEMAN *et al.,* 1994,) e até a autoagressão. Esta última foi manifestada através de mutilações e ideação de autoextermínio (MIDDLEMAN *et al.,* 1994; KOKKEV *et al*., 2008; ELLIOT *et al*., 2007; IRVING *et al.,* 2002). Contudo, como a grande maioria dos estudos foi transversal, não foi possível avaliar se houve concretização dos pensamentos suicidas. Em adição à agressividade, a maior evasão escolar pode ser responsável pelo desempenho acadêmico desse grupo, o qual é inferior ao da média dos estudantes.

5 | CONCLUSÃO

A prevalência do uso de EAA entre os adolescentes apontada pelos estudos foi expressiva, devido ao fato dessas substâncias serem consumidas de forma indiscriminada por esse grupo. Como a maioria dos trabalhos foi realizada em países desenvolvidos, o perfil traçado pelos autores reflete a realidade de estudantes nessas localidades. Assim,

para que se possa compreender os comportamentos de jovens brasileiros com relação ao uso de EAA, faz-se necessária a realização de mais estudos nacionais. Outros trabalhos podem também ser desenvolvidos na busca de elucidar as consequências orgânicas e psíquicas do uso de EAA a longo prazo, visto que os encontrados retratam apenas os acontecimentos no período da juventude. Além disso, pesquisas futuras devem abordar as propostas de educação já vigentes e novos mecanismos para o combate ao abuso de anabolizantes. Estas devem envolver desde os alunos até os professores e treinadores, visando diminuir e impedir o acesso de jovens aos EAAs.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Jordano Pereira. **O uso de esteroides androgênicos anabolizantes entre estudantes do ensino médio no Distrito Federal**. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Educação Física, Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2003.

2. BUCKMAN, Jennifer F.; FARRIS, Samantha G.; YUSKO, David A.. **A national study of substance use behaviors among NCAA male athletes who use banned performance enhancing substances**. Drug And Alcohol Dependence, [S.L.], v. 131, n. 1-2, p. 50-55, jul. 2013. Elsevier BV.

3. DUNN, Matthew; WHITE, Victoria. **The epidemiology of anabolic–androgenic steroid use among Australian secondary school students**. Journal Of Science And Medicine In Sport, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 10-14, jan. 2011. Elsevier BV.

4. DURANT, Robert H. *et al*. **Use of Multiple Drugs among Adolescents Who Use Anabolic Steroids**. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 328, n. 13, p. 922-926, abr. 1993. Massachusetts Medical Society.

5. DURANT, Robert H. *et al*. **Stability of the relationships between anabolic steroid use and multiple substance use among adolescents**. Journal Of Adolescent Health, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 111-116, mar. 1994. Elsevier BV.

6. ELLIOT, Diane L. *et al*. **Cross-sectional Study of Female Students Reporting Anabolic Steroid Use**. Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine, [S.L.], v. 161, n. 6, p. 572-575, 1 jun. 2007. American Medical Association (AMA).

7. FAIGENBAUM, A. D.; ZAICHKOWSKY, L. D.; GARDNER, D. E.; MICHELI, L. J.. **Anabolic Steroid Use by Male and Female Middle School Students**. Pediatrics, [S.L.], v. 101, n. 5, p. 6-6, 1 maio 1998. American Academy of Pediatrics (AAP).

8. GAA, Gregory L *et al*. Prevalence of Anabolic Steroid Use Among Illinois High School Students. **Journal Of Athletic Training**, [*s. l*], v. 29, n. 3, p. 216-222, 1994.

9. HANDELSMAN, D. J. *et al*. **Prevalence and risk factors for anabolic-androgenic steroid abuse in Australian high school students**. International Journal Of Andrology, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 159-164, set. 1997. Wiley.

10. HOFFMAN, Jay R. *et al*. **Nutritional Supplementation and Anabolic Steroid Use in Adolescents. Medicine & Science In Sports & Exercise**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 15-24, jan. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

11. IRVING, L *et al*. **Steroid use among adolescents: findings from project eat**. Journal Of Adolescent Health, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 243-252, abr. 2002. Elsevier BV.

12. JAMPEL, Jonathan D.; MURRAY, Stuart B.; GRIFFITHS, Scott; BLASHILL, Aaron J.. **Self-Perceived Weight and Anabolic Steroid Misuse Among US Adolescent Boys**. Journal Of Adolescent Health, [S.L.], v. 58, n. 4, p. 397-402, abr. 2016. Elsevier BV.

13. KINDLUNDH, A.. **Adolescent use of anabolic-androgenic steroids and relations to self-reports of social, personality and health aspects**. The European Journal Of Public Health, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 322-328, 1 set. 2001. Oxford University Press (OUP).

14. KINDLUNDH, Anna M. S.; ISACSON, Dag G. L.; BERGLUND, Lars; NYBERG, Fred. **Doping among high school students in Uppsala, Sweden: a presentation of the attitudes, distribution, side effects, and extent of use**. Scandinavian Journal Of Social Medicine, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 71-74, jan. 1998. SAGE Publications.

15. KINDLUNDH, Anna M.s.; ISACSON, Dag G.L.; BERGLUND, Lars; NYBERG, Fred. **Factors associated with adolescent use of doping agents: anabolic-androgenic steroids**. Addiction, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 543-553, abr. 1999. Wiley.

16. KOKKEVI, Anna; FOTIOU, Anastasios; CHILEVA, Anina; NOCIAR, Alojz; MILLER, Patrick. **Daily Exercise and Anabolic Steroids Use in Adolescents: a cross-national european study**. Substance Use & Misuse, [S.L.], v. 43, n. 14, p. 2053-2065, 16 dez. 2008. Informa UK Limited.

17. KOMOROSKI, Eva M. **Adolescent Body Image and Attitudes to Anabolic Steroid Use**. Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine, [S.L.], v. 146, n. 7, p. 823-828, 1 jul. 1992. American Medical Association (AMA).

18. LORANG, Melissa; CALLAHAN, Bryan; CUMMINS, Kevin M.; ACHAR, Suraj; BROWN, Sandra A.. **Anabolic Androgenic Steroid Use in Teens: prevalence, demographics, and perception of effects**. Journal Of Child & Adolescent Substance Abuse, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 358-369, set. 2011. Informa UK Limited.

19. MACKINNON, David P.; GOLDBERG, Linn; CLARKE, Greg N.; ELLIOT, Diane L.; CHEONG, Jeewon; LAPIN, Angela; MOE, Esther L.; KRULL, Jennifer L.. Mediating Mechanisms in a Program to Reduce Intentions to Use Anabolic Steroids and Improve Exercise Self-Efficacy and Dietary Behavior. **Prevention Science**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 15-28, 2001. Springer Science and Business Media LLC.

20. MELIA, Paul; PIPE, Andrew; GREENBERG, Leslie. The Use of Anabolic-Androgenic Steroids by Canadian Students. **Clinical Journal Of Sport Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 9-14, jan. 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

21. MIDDLEMAN, Amy B. *et al*. High-Risk Behaviors Among High School Students in Massachusetts Who Use Anabolic Steroids. **Pediatrics Official Journal Of The American Academy Of Pediatrics**, [*s. l*], v. 96, n. 2, p. 268-272, nov. 1994.

22. NEUMARK-SZTAINER, Dianne *et al*. **Sociodemographic and Personal Characteristics of Adolescents Engaged in Weight Loss and Weight/Muscle Gain Behaviors: who is doing what**. Preventive Medicine, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 40-50, jan. 1999. Elsevier BV.

23. NILSSON, S.. **Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 9-11, mar. 1995. Springer Science and Business Media LLC.

24. NILSSON, S.. **The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden**. The European Journal Of Public Health, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 195-197, 1 jun. 2001. Oxford University Press (OUP).

25. PALLESEN, Ståle; JOSENDAL, Ola; JOHNSEN, Bjørn-Helge; LARSEN, Svein; MOLDE, Helge. **Anabolic Steroid Use in High School Students. Substance Use & Misuse**, [S.L.], v. 41, n. 13, p. 1705-1717, jan. 2006. Informa UK Limited.

26. RADAKOVICH, Jeff *et al*. Rate Of Anabolic-Androgenic Steroid Use Among Students In Junior High School. **Jabfp**, [*s. l*], v. 6, n. 4, p. 341-345, ago. 1993.

27. SAGOE, Dominic; TORSHEIM, Torbjørn; MOLDE, Helge; ANDREASSEN, Cecilie Schou; PALLESEN, Ståle. **Attitudes towards use of anabolic–androgenic steroids among Ghanaian high school students**. International Journal Of Drug Policy, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 169-174, fev. 2015. Elsevier BV.

28. SCOTT, David M.; WAGNER, Jon C.; BARLOW, Thomas W.. **Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska schools. American Journal Of Health-System Pharmacy**, [S.L.], v. 53, n. 17, p. 2068-2072, 1 set. 1996. Oxford University Press (OUP).

29. STILGER, Vincent G. *et al*. **Anabolic-androgenic steroid use among high school football players. Journal Of Community Health**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 131-145, 1999. Springer Science and Business Media LLC.

30. TANNER, Suzanne M.; MILLER, Darryl W.; ALONGI, Cheryl. **Anabolic Steroid Use by Adolescents. Clinical Journal Of Sport Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 108-115, abr. 1995. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health.

31. TERNEY, Rise. **The Use of Anabolic Steroids in High School Students. Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine**, [S.L.], v. 144, n. 1, p. 99-102, 1 jan. 1990. American Medical Association (AMA).

32. VANDENBERG, P.; NEUMARK-SZTAINER, D.; CAFRI, G.; WALL, M.. **Steroid Use Among Adolescents: longitudinal findings from project eat. Pediatrics**, [S.L.], v. 119, n. 3, p. 476-486, 1 mar. 2007. American Academy of Pediatrics (AAP).

33. WHITEHEAD, Robert *et al*. Anabolic Steroid Use Among Adolescents in a Rural State. **The Journal Of Family Practice**, West Virginia, v. 35, n. 4, p. 401-405, 1992.

34. WICHSTR, Lars. **Predictors of Future Anabolic Androgenic Steroid Use. Medicine & Science In Sports & Exercise**, [S.L.], v. 38, n. 9, p. 1578-1583, set. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

CAPÍTULO 25

A INFLUÊNCIA DO USO DO ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 01/05/2021

Data de submissão: 18/03/2021

Alexandra Barros de Santana
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife - PE
https://orcid.org/0000-0002-5881-8564

Clarissa Mourão Pinho
Programa Associado de Pós-graduação em enfermagem pela Universidade de Pernambuco/Universidade Estadual da Paraíba.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0003-0911-6037

Aline Thamyris Correia de Luna
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0001-5672-5156

Ana Cristina Nóbrega Silva Falcão
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
http://orcid.org/0000-0001-9734-3277

Wânia Maria de Sá Pereira
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0002-7770-3308

Ícaro Moraes de Oliveira Valença
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0002-4620-8638

Karolaine Rodrigues da Silva
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0002-6872-4166

José Junior da Costa
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0001-8240-1040

Relba Torquato Vasconcelos
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0001-6488-9273

Emanuela Marques de Santana
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0002-3955-4874

Annely Emília da Conceição
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0001-9923-7929?lang=en

Ailkyanne Karelly Pereira de Oliveira
Programa de Residência em Enfermagem do Hospital Otávio de Freitas, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.
Recife – PE
https://orcid.org/0000-0002-4256-8767

RESUMO: A Tuberculose (TB) é uma das dez principais causas de morte no mundo e se trata de uma doença negligenciada, que atinge os que vivem em situação de vulnerabilidade. Isso associado ao consumo nocivo de álcool e outras drogas tem impacto no prognóstico e no tratamento, visto que no grupo de pacientes em uso de substâncias psicoativas a incidência de TB é maior, a forma é mais avançada e a possibilidade de abandono do tratamento é elevada. O objetivo é avaliar a influência do uso abusivo de substâncias em pacientes dependentes de álcool e outras drogas na adesão ao tratamento para tuberculose pulmonar. Trata-se de revisão Integrativa de Literatura orientada pelo problema: “a utilização de álcool e outras drogas influenciam na adesão ao tratamento da tuberculose?”. Os descritores utilizados para a realização da pesquisa, foram utilizadas em inglês e em português, Tuberculose Pulmonar, Adesão ao tratamento, Drogadicção, Abuso de Álcool, Tabagismo, Drogas ilícitas, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados MEDLINE, LILACS, BDEnf, PEPSiC, SciELO e outras. Foram utilizados como critérios inclusivos idioma e publicado entre 2010 e 2020, e como critérios exclusivos foram utilizados textos incompletos, indisponíveis, duplicados e não relacionados ao tema. Foram analisados 10 artigos. Evidencia-se que o consumo de substâncias psicoativas em pacientes com TB se trata de uma urgente questão de saúde pública, que gera o aumento da morbimortalidade. Verifica-se que o consumo de substâncias psicoativas de maior prevalência, podem influenciar negativamente na adesão ao tratamento para TB. Conclui-se que o abandono do tratamento da tuberculose se mostra um risco significativo nos pacientes dependentes químicos e se faz necessário a oferta de suporte para identificação do problema e tratamento conjunto. A atuação dos profissionais de saúde possibilita resultados favoráveis, estimula autocuidado à saúde e promove melhorias na qualidade de vida.
PALAVRAS - CHAVE: Tuberculose pulmonar. Adesão ao tratamento. Drogadicção. Abuso de Álcool. Tabagismo. Drogas ilícitas.

THE INFLUENCE OF ALCOHOL AND OTHER DRUG USE ON PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Tuberculosis (TB) is one of the ten leading causes of death in the world and is a neglected disease that affects those living in vulnerable situations. This associated with the harmful use of alcohol and other drugs has an impact on prognosis and treatment, since in the group of patients in substance abuse the incidence of TB is higher, the form is more advanced and the possibility of abandoning treatment is high. The aim is to evaluate the influence of substance abuse in patients dependent on alcohol and other drugs on adherence to treatment for pulmonary tuberculosis. This is an Integrative Literature Review guided by the problem: “does the use of alcohol and other drugs influence adherence to tuberculosis treatment?”. The descriptors used for the search were used in English and in Portuguese, Pulmonary Tuberculosis, Adherence to Treatment, Drug Addiction, Alcohol Abuse, Smoking, Illicit Drugs,

in the Virtual Health Library (VHL) in MEDLINE, LILACS, BDEnf, PEPSiC, SciELO and other databases. We used as inclusive criteria language and published between 2010 and 2020, and as exclusion criteria we used incomplete, unavailable, duplicate and unrelated texts. Ten articles were analyzed. It is evident that the consumption of psychoactive substances in patients with TB is an urgent public health issue that leads to increased morbidity and mortality. It is verified that the consumption of psychoactive substances of higher prevalence can negatively influence adherence to TB treatment. It is concluded that the abandonment of TB treatment is a significant risk in chemically dependent patients and it is necessary to offer support for the identification of the problem and joint treatment. The performance of health professionals enables favorable results, stimulates self-care to health and promotes improvements in quality of life.
KEYWORDS: Pulmonary Tuberculosis. Treatment adherence. Drug addiction. Alcohol Abuse. Smoking. Illicitdrugs.

1 I INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) pulmonar é uma doença infecciosa, bacteriana, que afeta principalmente o parênquima pulmonar, transmitida pelas vias aéreas (BRASIL/MS, 2020). A principal fonte de infecção são os próprios pacientes com tuberculose respiratória ativa (pulmão ou garganta), que expelem núcleos secos de partículas contendo os bacilos. Assim, a contaminação ocorre pela inalação destes núcleos secos contendo bactérias excretadas pela tosse, fala ou espirro do paciente (GUIMARÃES et al., 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a TB ainda é uma das dez principais causas de morte no mundo. Em 2019, o Relatório Global de TB descreveu que devido aos esforços globais para erradicar a tuberculose, 58 milhões de vidas foram salvas entre 2018 a 2020 (OMS, 2019). No Brasil, de acordo com o boletim epidemiológico, em 2019, foram diagnosticados mais de 73 mil novos casos de TB, com proporção média de cura de cerca de 65% (BRASIL/MS, 2020).

Diversos fatores estão associados a infecção pela TB, tais como: fatores imunológicos, sociodemográficos, estilo de vida e infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Se compreende que a TB é uma doença negligenciada, presente principalmente naqueles que vivem em situação de vulnerabilidade, tais como: moradores de rua, imigrantes, usuários de substâncias psicoativas, População Privada de Liberdade (PPL). Tais aspectos dificultam o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo oportuno (OLIVEIRA et al, 2019).

Uma das barreiras identificadas para o sucesso do tratamento de TB é o abandono do tratamento por pacientes com baciloscopia positiva. Isso favorece a manutenção da cadeia de transmissão, bem como o aumento das populações bacterianas resistentes ao tratamento de primeira linha. Para melhoria dos prognósticos, a informação que o paciente recebe, será decisiva (RIBAHI et al., 2017).

Portanto, é fundamental que os pacientes compreendam todos os aspectos relativos

à sua patologia, como: definição, formas de transmissão, o progresso e a duração do tratamento, como agem os medicamentos, regras de intervalos entre as doses, interações medicamentosas, principalmente naqueles dependentes de substâncias químicas (RIBAHI et al., 2017).

O consumo nocivo de álcool e outras drogas costumam estar inserido em um complexo meio social, que depende da interação do indivíduo com a rede de apoio (família e comunidade) e da existência de determinantes sociais (baixa escolaridade, emprego informal, condições de vida instáveis e outros) que favorecem a TB. Esse consumo tem impacto no prognóstico e no tratamento, pois no grupo de pacientes em uso de substâncias psicoativas a incidência de TB é maior, a forma é mais avançada e a possibilidade de abandono do tratamento é elevada (NASCIMENTO; SILVA, 2017).

Em um estudo internacional recente, realizado na Índia, observou-se que cerca de 25% das doenças tuberculosas mundiais podem estar relacionadas ao tabagismo e ao abuso de álcool. O tabagismo associado ao uso indevido de álcool apresenta um risco aumentado de resultados adversos no tratamento da TB. Sendo assim, anseia-se urgentemente por intervenções inovadoras capazes de solucionar tais problemas, uma vez que ambos são altamente prevalentes e apresentam interações importantes no resultado do tratamento da TB (THOMAS et al., 2019).

Nesta perspectiva, torna-se relevante a investigação acerca da associação do consumo de álcool e outras drogas durante o tratamento da TB, bem como ampliação do conhecimento sobre as possíveis estratégias que possam ser adotadas para a redução do consumo de tais substâncias associadas ao tratamento.

Diante deste contexto, o estudo tem como objetivo avaliar a influência do uso abusivo de substâncias em pacientes dependentes de álcool e outras drogas na adesão ao tratamento para tuberculose pulmonar.

2 | METODOLOGIA

Esta pesquisa se trata de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL) orientada pelo problema: “a utilização de álcool e outras drogas influenciam na adesão ao tratamento da tuberculose?”.

Foram realizadas seis principais etapas para operacionalização da pesquisa: definição do tema e do problema de pesquisa; estabelecimento dos critérios inclusivos e exclusivos dos artigos; padronização dos dados a serem coletados nos artigos escolhidos para o estudo; avaliação criteriosa dos artigos selecionados; compilação dos resultados e revisão síntese do conhecimento disponibilizado (CRUZ et al, 2013).

Os descritores em Ciências da Saúde DeCS/MeSH empregados, no estudo efetuado entre os meses de agosto e outubro de 2020, foram utilizados em dois idiomas. Em inglês, Pulmonary Tuberculosis, Treatment adherence, Drug addiction, Alcohol Abuse,

Smoking, and Ilicit drugs; e em português, Tuberculose Pulmonar, Adesão ao tratamento, Drogadicção, Abuso de Álcool, Tabagismo, Drogas ilícitas.

A busca foi realizada em dois idiomas (português e inglês) na BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) nas bases de dados Medical Literature Analysisand Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados em Enfermagem (BDEnf), Periódicos Eletrônicos em Psicologia (PEPSiC), ainda se utilizou o portal ScientificElectronic Library Online (SciELO), o Public Medical (PubMed), as bases de dados Wiley Online Library, Elsevier e Repositório Digital do Portal Capes. Se optou por um limite temporal para os artigos da amostra, estabelecido a partir de 2010 até 2020. Dos artigos utilizados 30% são internacionais disponibilizados em língua inglesa e traduzidos pelo Google tradutor.

Foram utilizados como critérios de inclusão: idioma português e inglês e publicado entre 2010 e 2020. E como exclusão: textos incompletos e indisponíveis, artigos em duplicação nas bases de dados e os não relacionados com o tema.

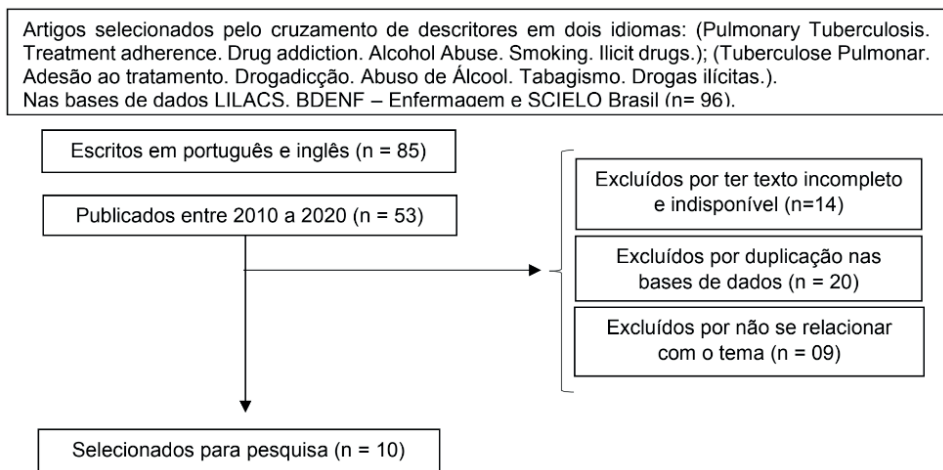



Figura 1. Processo para seleção dos trabalhos.

Foi elaborada uma tabela no Microsoft Word para registro dos conteúdos extraídos dos artigos da amostra bibliográfica consultada utilizada como resultados, contendo: título do artigo; autor(es), ano de publicação, objetivos, métodos e técnicas, resultados/ conclusões. Para a realização do processo de exclusão os artigos, estes foram lidos e analisados criteriosamente, sendo selecionados dez artigos pararealização da pesquisa.

A discussão foi realizada pela análise de síntese do conhecimento disponibilizado nos artigos consultados.

3 | RESULTADOS

Com base nos artigos selecionados, foi construído o quadro 1 onde se acham elencadas: informações sobre título, autores, ano de publicação, objetivo, metodologia e síntese dos resultados e conclusões.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR(ES) E ANO	OBJETIVO	MÉTODOS E TÉCNICAS	RESULTADOS/ CONCLUSÕES
Consumo de substâncias psicoativas em pacientes com tuberculose: adesão ao tratamento e interface com Intervenção Breve	ESPIRITO SANTO et al, 2020.	Caracterizar o perfil e o consumo das substâncias psicoativas dos pacientes em tratamento da TB e analisar a relação entre as variáveis de saúde, o consumo e a adesão ao tratamento, na perspectiva da Intervenção Breve (IB).	Estudo descritivo correlacional, com 114 pacientes, utilizando o Self-Reporting Questionnaire Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), no período de 2016 a 2017.	Os fumadores que consumiam álcool e aqueles que relataram não ter doenças crónicas apresentaram necessidade de receber IB. Relativamente à frequência da adesão ao tratamento, 40% faziam uso de tabaco, 21,1% uso de álcool, 10,5% uso de cannabis e 13,7% de cocaína. Verificou-se a vulnerabilidade desta população em relação ao consumo de substâncias psicoativas quanto à adesão ao tratamento.
Associação do tabagismo com a tuberculose e seus desfechos negativos: uma revisão sistemática.	SCHOLZE et al, 2019.	Identificar as evidências de associação entre a tuberculose e o tabagismo, bem como as complicações do tabaco para o paciente com tuberculose.	Trata-se de revisão sistemática da literatura, estruturada pelas etapas do PRISMA, pelos descritores “Tabaco”, “Consumo de tabaco”, “Tuberculose”, “Adulto”, isolados e/ou combinados.	Existe uma associação entre o tabagismo e o desenvolvimento da tuberculose. Entre as complicações no tratamento, encontram-se falha no tratamento, não adesão e abandono, sendo a mortalidade maior entre os pacientes que eram tabagistas. Além do tabagismo apresentar forte associação com a tuberculose, o uso do tabaco aumenta as chances de desfechos desfavoráveis ao tratamento da TB.
Tabagismo, transtorno por uso de álcool e resultados do tratamento da tuberculose: uma carga de comorbidade dupla que não pode ser ignorada.	THOMAS et al, 2019.	Avaliar o impacto do tabagismo (nunca, passado e atual) e a interação com o uso de álcool, devido prevalência e possuir interações importantes para influenciar os resultados do tratamento da TB na Índia..	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico de pacientes adultos com TB pulmonar recém-diagnosticados, iniciados em tratamento de TB e acompanhados por no mínimo 6 meses para avaliar o impacto do tabagismo com ou sem abuso de álcool nos resultados do tratamento.	Dos 455 inscritos, 28% tinham história de tabagismo, com 20% fumantes atuais e 8% fumantes anteriores. Os resultados desfavoráveis do tratamento foram significativamente maiores entre os fumantes anteriores e atuais. O tabagismo passado e atual, juntamente com o uso indevido de álcool, tem efeitos combinados no aumento do risco de resultados desfavoráveis no tratamento da TB.

Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de coorte retrospectivo.	CAILLEAUX-CEZAR et al, 2018.	Avaliar o impacto do tabagismo no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar (TBP) e na taxa de conversão da cultura de Mycobacterium tuberculosis no escarro ao final do segundo mês de tratamento em pacientes com TBP	Estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com TBP diagnosticados e tratados no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro entre 2004 e 2012.	De 298 pacientes com diagnóstico confirmado de TBP no período do estudo, 174 foram incluídos na análise dos desfechos: 55,7% nunca fumaram, 17,8% eram ex-tabagistas e 26,5% eram tabagistas atuais. Nesta amostra, os pacientes tabagistas atuais apresentaram uma maior probabilidade de atraso na conversão da cultura após dois meses de tratamento e de desfecho de tratamento não favorável do que aqueles que nunca fumaram.
Associação entre tuberculose e consumo de drogas lícitas e ilícitas.	JUSTO et al, 2018.	Verificar a associação entre o uso de drogas ilícitas, álcool e tabaco, e as características sociodemográficas, clínicas, descoberta e desfecho de tratamento dos casos de tuberculose notificados a um Grupo de Vigilância Epidemiológica, no período de 1997 a 2015.	Estudo transversal sobre a associação entre características clínicas e sociodemográficas, descoberta e desfecho de tratamento da tuberculose com uso de drogas lícitas e ilícitas. Realizou-se análise de frequência simples e associativa, aplicando-se os testes qui-quadrado e Exato de Fisher, considerando nível de significância de 95%.	Os resultados apontaram associação significativa entre doentes de tuberculose e uso de álcool, outras drogas e tabaco, exigindo especial atenção para o enfrentamento do problema. Estratégias devem ser desenvolvidas para uma reorganização dos serviços de saúde, além do olhar atento para esses pacientes vulneráveis.
Triagem, intervenção breve e encaminhamento para tratamento: implicações da iniciativa SBIRT da SAMHSA para políticas e práticas de abuso de substâncias.	BABOR; BOCA; BRAY, 2017.	Descrever as principais descobertas e implicações para a saúde pública de uma avaliação cruzada de um programa de demonstração nacional de Triagem, Intervenção Breve e Referência para Tratamento (SBIRT) financiado pela Administração de Abuso de Substâncias e Serviços de Saúde Mental dos Estados Unidos (SAMHSA).	Onze programas multi-local em duas coortes de recebedores de subsídios SAMHSA foram financiados por 5 anos para promover adoção e implementação sustentada do SBIRT. A avaliação cross-site do SBIRT usou um projeto de avaliação de métodos múltiplos para fornecer informações abrangentes sobre processos, resultados e custos do SBIRT conforme implementado em uma variedade de ambientes médicos e comunitários.	Os programas SBIRT nas duas coortes SAMHSA avaliadas examinaram mais de 1 milhão de pacientes/clientes. Tanto a intervenção breve quanto o tratamento breve foram associados a resultados positivos, mas a intervenção breve foi mais econômica para a maioria das substâncias. 67% dos locais de atuação originais adaptaram e redesenharam a prestação de serviços do SBIRT após o término do financiamento da concessão inicial. SBIRT é uma forma inovadora de integrar o gerenciamento de transtornos por uso de substâncias na atenção primária e na medicina geral.

Tratamento e tabagismo para tuberculose, Armênia, 2014–2016.	BALIAN et al, 2017.	Investigar a associação entre tabagismo e resultados negativos do tratamento de tuberculose.	Estudo retrospectivo foi desenhado para investigar as associações mencionadas entre os resultados do tratamento da TB e o tabagismo de pacientes com TB.	A análise ajustada mostrou que os indivíduos que fumaram durante o tratamento da TB tinham 1,61 maior chance de ter um resultado malsucedido do tratamento da TB. Além disso, de acordo com a literatura, foi identificada associação estatisticamente significativa entre o resultado do tratamento da TB e outros fatores de boa saúde. O tabagismo, a soropositividade para o HIV, a baciloscopia de escarro positiva foram identificados como fatores importantes associados ao insucesso do tratamento da TB na Armênia.
Perfil do consumo de substâncias psicoativas e sua relação com as características sociodemográficas: uma contribuição para intervenção breve na atenção primária à saúde, rio de janeiro, Brasil.	ABREU et al., 2016.	Analisar o perfil de consumo de substâncias psicoativas nos últimos três meses e sua associação com as variáveis sociodemográficas.	Trata-se de um estudo transversal realizado com clientes atendidos na Estratégia Saúde da Família, através da Intervenção Breve. O consumo das substâncias foi avaliado pelo questionário Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test.	As maiores prevalências foram detectadas na subamostra masculina para o uso do tabaco (56,4%), bebidas alcoólicas (75,8%), cannabis (16,9%) e cocaína/crack (10,1%). Evidenciou-se uma prevalência do consumo de substâncias psicoativas dentre os clientes atendidos nessa área, no âmbito da prática do enfermeiro.

Tuberculose pulmonar e o uso de drogas ilícitas: entre a cura e o abandono.	CASSIANO, 2014	Avaliar a influência do uso abusivo de drogas ilícitas no abandono do tratamento para tuberculose pulmonar em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde no município de Fortaleza.	Por meio de estudo epidemiológico observacional, retrospectivo, analisamos fatores socioepidemiológicos e fatores clínicos de pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar, verificando-se a presença do uso abusivo de drogas nesta população, e a influência destas no abandono do tratamento, utilizando para isso questionários estruturados (questionário geral e ASSIST).	Comparando as diferenças entre o grupo de cura e o de abandono, não houve diferença significativa entre a média das idades dos dois grupos ($p > 0,75$). Houve associação entre abandono e reingresso após abandono. Pelo resultado do questionário ASSIST, a frequência do uso de drogas na vida correspondeu a 95,1% para o álcool, seguido do tabaco (51,6%). A Cannabis sativa, a cocaína e o crack foram citados por 41,9% dos questionados. Inalantes como loló e cola de sapateiro já haviam sido provados por 19,3%. O uso de crack necessita de intervenção com indicação para tratamento intensivo na maioria dos usuários (61,9%), o que demonstra a força de dependência química que essa substância causa. O abandono do tratamento da tuberculose se mostra um risco significativo nos pacientes usuários de drogas, em especial as ilícitas onde observa-se um consumo abusivo, necessitando-se de intervenção, seja uma intervenção breve ou tratamento mais intensivo.
Consumo de crack e a tuberculose: uma revisão integrativa.	CRUZ et al, 2013.	Verificar a produção científica a respeito do consumo de crack e seu favorecimento na ocorrência da tuberculose (TB),	Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, pelas etapas do PRISMA. Utilizaram-se os descritores “crack cocaína” e “tuberculose”.	Os resultados apontam que entre as pessoas com tuberculose, o consumo de crack favorece a disseminação da doença devido à tosse induzida pelo uso de drogas e aos contatos muito próximos. Os usuários dessas drogas têm maior risco de contrair a doença, podendo ter dificuldades relacionadas ao tratamento. A atuação dos profissionais de saúde por meio de estratégias de redução de agravos à saúde pode proporcionar resultados favoráveis aos usuários de crack, estimulando o autocuidado e a promoção da saúde na melhoria da qualidade de vida.

Quadro 1. Descrição das características dos artigos que compuseram a revisão literária. Recife, PE, 2020.

4 I DISCUSSÃO

4.1 Associação de substâncias psicoativas e o tratamento da tuberculose

O termo "droga" é definido como toda substância que atua sobre um ou mais sistemas orgânicos provocando alterações em seu funcionamento. Identifica-se como drogas psicoativas aquelas substâncias com atuação no sistema nervoso com modificações psíquicas. Ainda, considera-se que o uso de drogas pelo ser humano é milenar e que estas podem alterar o estado de consciência e modificar o comportamento do indivíduo (CASSIANO, 2014).

Evidencia-se que o consumo de substâncias psicoativas em pacientes com TB se trata de uma urgente questão de saúde pública, já que gera o aumento da morbimortalidade, bem como se torna um obstáculo para atingir uma melhor cobertura universal para a TB no mundo (ESPIRITO SANTO et al., 2020).

Verifica-se que o consumo de substâncias psicoativas de maior prevalência, tais como: álcool, tabaco, cannabis e cocaína/crack e as variáveis socioeconômicas podem influenciar negativamente na adesão ao tratamento para TB. Aponta-se que a religião e o maior nível de escolaridade aparecem como importantes fatores de proteção ao uso de drogas (ABREU et al., 2016).

Destacam-se fatores de risco e proteção ao uso de drogas e se descreve serem fatores de risco: os individuais (sintomas de depressão, ansiedade e insegurança), os familiares (pais ou irmãos usuários de drogas e violência ou conflitos familiares), escolares (baixo desempenho e exclusão), sociais (violência e falta de trabalho e lazer) e por fim, os relacionados às drogas que seriam a disponibilidade da droga e a mídia. E são fatores de proteção: os individuais (vínculos positivos), familiares (envolvimento afetivo com os filhos, suporte familiar), escolar (bom desempenho e relacionamento com os pares), sociais (lazer, cultura e oportunidades), religiosidade (presença de uma divindade) e os relacionados às drogas, que seriam ter informações corretas sobre o uso e seus efeitos (TARGINO E HAYASIDA, 2018).

Um estudo nacional aponta cinco principais fatores para o abandono do tratamento de TB, sendo eles: aspectos sociodemográficos; aspectos relacionados aos serviços de saúde e ao tratamento da doença; a ocorrência de outras doenças, principalmente crônicas; o cuidado em saúde e o uso de drogas. Este último vem mobilizando o sistema de saúde e a sociedade em busca de visibilidade e solução (CASSIANO, 2014).

Contudo, com a ampliação e continuidade do uso de drogas, o comportamento arredio às normas e regras aparece nos casos de abandono e na irregularidade no uso das medicações no tratamento da TB, causando transtorno no combate à disseminação da doença. Desta forma, infelizmente há um crescimento no número de abandonos, retratamentos e, consequente, multirresistência bacteriana (CASSIANO, 2014).

O predomínio do consumo de álcool por doentes do sexo masculino apresenta

um aspecto cultural, associado a questões de masculinidade e poder. O alcoolismo é considerado uma das barreiras para a adesão ao tratamento. Além de ser comum o indivíduo optar pela bebida, o uso concomitante da medicação e álcool inibe os efeitos dos remédios, comprometendo o tratamento e aumentando o risco de intolerância à medicação. Em pacientes de retratamento, a não-aderência aos tuberculostáticos frequentemente está associada ao consumo perigoso de álcool, confirmando a influência negativa da droga no tratamento da doença (JUSTO et al., 2018).

O uso indiscriminado do álcool reduzir a possibilidade de cura da doença, aumentando a taxa de abandono do tratamento. Em pacientes com TB com baciloscopia de escarro positiva, o alcoolismo pode promover a preservação da cadeia de transmissão e o crescimento de populações bacterianas resistentes à quimioterapia de primeira linha. A situação de iniciar o tratamento, abandonar, retornar ao tratamento são frequentes entre as pessoas que contraíram tuberculose e que são consumidoras de álcool e de outras substâncias psicoativas sejam lícitas ou ilícitas (ESPIRITO SANTO et al, 2020).

Destaca-se que uso de drogas ou bebidas alcoólicas é sempre descrito como um obstáculo ao cumprimento do tratamento e, por vezes, já no início os adictos são estigmatizados e taxados como problemáticos e predispostos ao abandono do tratamento pelo serviço de saúde. E apesar de a TB ser tratável em 100% dos casos, desde que sejam cumpridos os princípios corretos da quimioterapia, muitos destes pacientes abandonam o tratamento após alguns meses do seu início para voltar ao consumo de droga (CASSIANO, 2014).

Também, observa-se que a associação do álcool e tabaco é significativamente prejudicial ao tratamento de TB. Observa-se que o abuso de álcool foi maior entre ex-tabagistas e tabagistas atuais do que entre os não tabagistas. Uma maior prevalência de abuso de álcool entre indivíduos com história de tabagismo (passada ou atual) do que entre aqueles não tabagistas é descrita (CAILLEAUX-CEZAR et al., 2018).

O tabagismo potencializa a cadeia de transmissão da TB, além do que fumar aumenta o risco da tuberculose de infecção latente (TBIL), da progressão da TB ativa, de atraso e negativação do exame de escarro, reduz a adesão ao tratamento, aumenta à recidiva e contribui para a multirresistência. Os tabagistas apresentam 2,5 vezes maior risco de TB recorrente, em comparação aos não fumantes, além de apresentarem menor adesão ao tratamento. Ainda, a inalação da fumaça, mesmo que de forma passiva, contribui para aumentar o risco de TB intra-domiciliar. E se não bastasse favorecer o abandono do tratamento, o uso descontrolado de tabaco e álcool e o consumo de drogas ilícitas pelos doentes de TB aumenta o risco de mortalidade pela doença (JUSTO et al, 2018).

Ressalta-se a importância de se obter um histórico de tabagismo passado e atual, dado o impacto na mortalidade. Já que o tabagismo atual está associado à recorrência da TB e às sequelas sinérgicas negativas do tabagismo combinado com o uso indevido de álcool (THOMAS et al., 2019). Sugere-se que o tabagismo atual em pacientes com TB

pulmonar pode ser considerado como uma variável adicional para a extensão do tratamento para 9 meses (CAILLEAUX-CEZAR et al., 2018).

Ainda, verifica-se que o uso indevido de fumo e álcool traz uma significativa carga negativa aos resultados do tratamento de TB, incluindo falha, recidiva e óbito. Observou-se que o risco de fracasso, recorrência e morte foi significativamente maior entre fumantes anteriores e atuais, em comparação com os que nunca fumaram (THOMAS et al., 2019).

Já o crack por ser uma droga de baixo custo, com efeito, quase instantâneo, está presente em todas as classes sociais e faixas etárias, principalmente naqueles mais pobres e vulneráveis. Na maioria das vezes aqueles que fazem recorrem ao uso de drogas vivem em áreas precárias, com aglomeração, tornando-se mais vulneráveis a contaminação. Além disso, a redução dos níveis de consciência causada pelo uso desta droga, aliada aos efeitos colaterais da medicação tuberculostática, dificultam o tratamento (JUSTO et al., 2018).

Aponta-se que ao reduzir as capacidades de defesa imunológica e colocar as pessoas em várias situações e comportamentos de risco, o consumo do crack promove a disseminação e a poluição de doenças entre os usuários. O estilo de vida perigoso do usuário, as condições de vida, as pessoas reunidas em um ambiente fechado e isolado para utilizar a droga, o compartilhamento de materiais como cachimbos e a desnutrição causada pelo próprio consumo da droga são propícios ao desenvolvimento da doença (CRUZ et al, 2013).

Nesta perspectiva, o uso do crack representa um grande obstáculo para o controle da TB, pois os usuários além de apresentarem comportamentos vulneráveis, não fazem uso correto da medicação, não se alimentam bem e não seguem as orientações do tratamento, aumentando o risco de insucesso no tratamento e favorecendo a retransmissão do bacilo, ao nível familiar, social e comunitário (JUSTO et al., 2018).

Por fim, destaca-se na literatura a prática de *shotgun*, que consiste na prática em que o usuário passa a fumaça aspirada de “boca a boca” para outro usuário. Essa é uma prática constante entre os usuários de crack e com grande potencial de transmissão de patógenos respiratórios como o agente causador da TB (CRUZ et al., 2013).

4.2 Intervenções para o tratamento de adicção em pacientes com TB

A intervenção de tratamento positivo para TB é completamente dependente da adesão do paciente ao esquema terapêutico adotado. No Brasil o tratamento é gratuito e a falência deste está prioritariamente relacionada ao uso irregular da medicação e o abandono da terapêutica. A duração do tratamento de cerca de seis meses, o número de medicamentos e as possíveis complicações e efeitos colaterais podem fazer com que os pacientes tenham uma atitude passiva quanto ao tratamento, deixando-o sob responsabilidade dos profissionais de saúde e tentem permanecer fiéis ao plano de tratamento. Infelizmente para os dependentes químicos, essa realidade é cheia de obstáculos, já que boa parte destes

possuem distúrbios psiquiátricos, e seguem sem diagnóstico de abuso de substâncias ou acompanhamento (CASSIANO, 2014).

Considera-se necessário o desenvolvimento de estratégias de prevenção e promoção na atenção básica, visando uma redução/cessação no consumo de tabaco entre a população geral, já que quando o indivíduo possui o hábito de fumar encontra-se vulnerável para o desenvolvimento da TB. Além disso, nos pacientes diagnosticados, é fundamental a implementação de ações de redução de danos, bem como a cessação do tabaco, através de consultas terapêuticas e escuta ativa na estratégia de saúde da família (SCHOLZE et al 2019).

A adesão ao tratamento de paciente adictos diagnosticados exige fornecer aos usuários de drogas algumas alternativas para facilitar esse processo. A adição de metadona ao tratamento da TB para os etilistas já é uma realidade em diversos países. Infelizmente a adição de fármaco toxicodependente não funciona para usuários de crack, pois este ainda não possui um substituto (CRUZ et al, 2013).

No Brasil, a atuação das equipes de saúde da família deve garantir o acompanhamento dos pacientes de TB, principalmente àqueles com maior risco de abandono como os usuários de crack. Está prática de supervisão denominada Tratamento Diretamente Observado (TDO) é responsável pela diminuição das taxas de abandono nesta população. Entretanto, infelizmente, diversas fragilidades na infraestrutura e na organização desses serviços dificultam o acompanhamento efetivo de usuários de drogas em tratamento para a TB (CRUZ et al, 2013).

Espirito Santo et al. (2020) apresenta a alternativa de efetuar a Intervenção Breve (IB) como parâmetro de diminuição do padrão de consumo de álcool e maior adesão ao tratamento da TB. Cassiano (2014) considera que o desenvolvimento científico sobre evidências da IB em problemas relacionados com o consumo de substâncias psicoativas, em pacientes em tratamento da TB, beneficia a sistematização sobre as estratégias adequadas na sua rotina de atendimento.

Ainda, sobre a IB no tratamento de adictos com TB se evidencia que a equipe de saúde responsável por esses pacientes devem estar bem preparados para levar o tratamento das substâncias psicoativas nas etapas da IB associado às etapas do tratamento da TB (ESPIRITO SANTO et al., 2020).

Considera-se que na atenção primária a IB consiste em oferecer uma breve retroalimentação e conselho com ênfase em motivar os usuários de substâncias psicoativas de baixo e moderado risco a mudarem sua conduta de consumo, criando um vínculo entre seus hábitos atuais de uso e os riscos/danos a ele associados (ABREU et al., 2016).

Destaca-se a importância da capacitação dos profissionais da saúde que desenvolvem suas atividades na atenção primaria, com vistas a um melhor atendimento às pessoas com problemas relacionados ao álcool e outras drogas, atendidos na porta de entrada do sistema de saúde (Abreu et al., 2016).

5 | CONCLUSÃO

Verifica-se que a TB é uma doença marcada pelo baixo poder socioeconômico e situações de vulnerabilidade. Tais aspectos influenciam negativamente na adesão, principalmente quando atrelados ao uso de substâncias psicoativas.

O universo dos dependentes químicos sempre será desafio aos profissionais de saúde. O atendimento integral e multidimensional ao paciente de TB adicto deve sempre estar presente para possibilitar a compreensão da amplitude da problemática, ultrapassando a ideia de combate apenas a doença. Nesta perspectiva, percebe-se a importância da criação de vínculo entre os profissionais e pacientes, com vistas ao aumento da adesão medicamentosa.

O abandono do tratamento da tuberculose se mostra um risco significativo nos pacientes dependentes químicos, em especial das substâncias ilícitas, como o crack. Diante disso, faz necessário a oferta de suporte para identificação do problema e tratamento conjunto, caracterizando a clientela sem prejuízo de valores, possibilitando que as decisões sejam permeadas pelo juízo e pela autonomia, visando o bem-estar do indivíduo.

Nesta perspectiva, considera-se a necessidade do planejamento de estratégias para o controle da TB, considerando as especificidades de cada sujeito e da droga utilizada por ele. Acredita-se que a atuação dos profissionais de saúde, por meio do acolhimento e intervenções pode reduzir danos à saúde, possibilitando resultados favoráveis, estimulando o autocuidado à saúde e promovendo melhorias na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

BABOR, T.; BOCA, F. D; BRAY, J. Triagem, intervenção breve e encaminhamento para tratamento: implicações da iniciativa SBIRT da SAMHSA para políticas e práticas de abuso de substâncias. **Addiction**, v. 112, n. suppl 2, 2017, p. 110-117. DOI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.13675. Acesso em: 29 out. 2020.

BALIAN, D.R; DAVTYAN, K.; BALIAN, A.; GRIGORYAN, A.; HAYRAPETYAN, A.; DAVTYAN, H. Tratamento e tabagismo para tuberculose, Armênia, 2014–2016. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v. 8, 2017, p. 1-5. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579416300316. Acesso em: 19 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial Tuberculose 2020**. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf. Acesso em: 07 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 09 out. 2020.

CAILLEAUX-CEZAR, M.; LOREDO, C.; SILVA, J.R.L.; CONDE, M.B. Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de coorte retrospectivo. **J. bras. Pneumol**, v. 44, n. 2, 2018, p.99-105. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132018000200099&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 29 out. 2020.

CASSIANO, J.G.M. **Tuberculose pulmonar e o uso de drogas ilícitas: entre a cura e o abandono**. 2014. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Família) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2014. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/9093. Acesso em: 29 out. 2020.

CRUZ, V.D.; HARTER, J.; OLIVEIRA, M.M.; GONZALES, R.I.C.; ALVES, P.F. Consumo de crack e a tuberculose: uma revisão integrativa. **Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog**, v. 9, n. 1, 2013, p. 48-55. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1806-69762013000100008&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 09 nov. 2020.

ESPIRITO SANTO, S.S.S; ABREU, A.M.M.; PORTELA, L.F.; MATTOS, L.R.; PAIXÃO, L.A.R.; BRITES, R.M.R.; BARROSO, T.M.M.D. Consumo de substâncias psicoativas em pacientes com tuberculose: adesão ao tratamento e interface com Intervenção Breve. **Rev. Enf. Ref.**, Coimbra, v. serV, n. 1, p. e19093, jan. 2020. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0874-02832020000100006&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 out. 2020.

GUIMARÃES, T.M.R.; AMORIM, C.T.; BARBOSA, E.F.F.; SILVA, F.M.; FARIAS, C.E.L.; LOPES, B.S. Cuidados de Enfermagem a um Paciente Portador de Tuberculose Pulmonar e Comorbidades: Relato de Caso. **Rev Fund Care Online**, v. 10, n. 3, 2018, p. 683-689. Disponível em: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/viewFile/6167/pdf_1. Acesso em: 07 out. 2020.

JUSTO, M.T.; LOURENÇÃO, L.G.; SASAKI, N.S.G.M.S.; VENDRAMINI, S.H.F.; SOUZA, N.G.; SANTOS, M.L.S.G. Associação entre tuberculose e consumo de drogas lícitas e ilícitas. **Enfermagem Brasil**, v. 17, n. 5, 2018, 460-470. Disponível em: http://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/enfermagembrasil/article/view/1313/0. Acesso em: 05 nov. 2020.

NASCIMENTO, C.S.; SILVA, M.M. Tuberculose: uma doença ligada à questão social esquecida pela sociedade e que ressurge na atualidade. **Revista EDUC-Faculdade de Duque de Caxias**, v. 4, n. 1, 2017, p. 125,135. Disponível em: http://uniesp.edu.br/sites/_biblioteca/revistas/20180320165546.pdf. Acesso em: 10 dez. 2020.

Organização Mundial de Saúde (OMS). **Relatório Global de Tuberculose 2019**. Genova: OMS, 2019. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 21 set. 2020.

RIBAHI, M.F.; SILVA JÚNIOR, J.L.R., FERREIRA, A.C.G., TANNUS-SILVA, D.G.S, CONDE, M.B. Tratamento da tuberculose. **J Bras Pneumol**, v. 43, n. 6, 2017, p. 472-486. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2741. Acesso em: 02 dez. 2020.

SANTOS, A.R; PERRELLI, J.G.A.; SILVA, T.T.M; LOPES, M.V.O; FRAZÃO, I.S. instrumentos relacionados ao consumo de drogas em adolescentes: revisão integrativa. **Texto Contexto Enferm**, v. 27, n. 3, 2018, e0370017. Disponível em:https://www.scielo.br/pdf/tce/v27n3/0104-0707-tce-27-03-e0370017.pdf. Acesso em: 28 dez. 2020.

SCHOLZE, A.R.; CAMPOY, L.T; ARCOVERDE, M.A.M.; ALVES, J.D.; FUENTEALBA-TORRES, M.; ARCÊNCIO. R.A. Associação do tabagismo com a tuberculose e seus desfechos negativos: uma revisão sistemática. **Advances in Nursing and Health**, v. 1, 2019, p. 113,126. Disponível em: http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/anh/article/view/38425/0. Acesso em: 15 nov. 2020.

THOMAS, B.E.; THIRUVENGADAM, K.; RANI, S.; KADAM, D.; OVUNG, S.; SIVAKUMAR, S.; BALA YOGENDRA SHIVAKUMAR, S.V.; PARADKAR, M.; GUPTE, N.; SURYAVANSHI, N.; et al. Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A dual co-morbidity burden that cannot be ignored. **PLoSOne**, v. 14, n. 7, 2019, e0220507. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365583/. Acesso em: 23 nov. 2020.

CAPÍTULO 26

TOPICAL OXYGEN THERAPY IN WOUND HEALING: A SYSTEMATIC REVIEW

Data de aceite: 01/05/2021

João Lindo Simões
School of Health Sciences (ESSUA) and Institute of Biomedicine (IBiMED), University of Aveiro, Portugal
ORCID: 0000-0002-4989-2252

Dilsa Alves Bastos
School of Health Sciences
University of Aveiro, Portugal

Raquel Ventura Grilo
School of Health Sciences
University of Aveiro, Portugal

Marta Lourenço Soares
School of Health Sciences
University of Aveiro, Portugal

Sílvia da Silva Abreu
School of Health Sciences
University of Aveiro, Portugal

Juliana Ribeiro Almeida
School of Health Sciences
University of Aveiro, Portugal

Elsa Pinheiro de Melo
School of Health Sciences (ESSUA) and Institute of Biomedicine (IBiMED)
University of Aveiro, Portugal
ORCID: 0000-0003-0530-2895

David Voegeli
Faculty of Health Sciences, University of Southampton, Southampton, UK
ORCID: 0000-0003-3457-7177

ABSTRACT: Oxygen is recognised as an essential element in the wound healing process and, it is suggested that the topical application of oxygen may be a promising therapy in wound care. Thus the aim of this study was to conduct a systematic review of the current evidence for this therapy through the analysis of primary research studies published between January 2004 and December 2014. Published literature was identified using Scopus, B-On, Scielo, Pubmed, Ebsco Host and Medline databases. Exclusion criteria and quality indicators were applied and a total of 11 articles with different designs were included in the review. The results show that this therapy had potential in wound healing. The analysed literature presents the results of its effects in its various forms: pressurized, continuous and dissolved. Although the current results show this therapy has potential, randomised clinical trials are necessary to increase the scientific evidence of its effectiveness and to establish ideal parameters for its use in different types of wounds.
KEYWORDS: Oxygen; Topical administration; Wound Healing; Wounds and Injuries.

APLICAÇÃO TÓPICA DE OXIGÊNIO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

RESUMO: O oxigênio é reconhecido como um elemento essencial no processo de cicatrização de feridas e, sugere-se que a aplicação tópica de oxigênio pode ser uma terapia promissora no tratamento de feridas. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática das evidências atuais para esta terapia por meio da análise de pesquisas primárias publicadas

entre janeiro de 2004 e dezembro de 2014. A literatura publicada foi identificada usando as bases: Scopus, B-On, Scielo, Pubmed, Ebsco Bancos de dados Host e Medline. Critérios de exclusão e indicadores de qualidade foram aplicados e um total de 11 artigos foram incluídos na revisão. Os resultados mostram que esta terapia tem potencial na cicatrização de feridas. A literatura analisada apresenta os resultados de seus efeitos em suas diversas formas: pressurizado, contínuo e dissolvido. Embora os resultados atuais mostrem potencial dessa terapia, ensaios clínicos randomizados são necessários para aumentar as evidências científicas da sua eficácia e estabelecer parâmetros ideais para o seu uso em diferentes tipos de feridas.
PALAVRAS - CHAVE: Oxigênio; Administração tópica; Cicatrização de feridas; Feridas e lesões.

1 I INTRODUCTION

In the past few years there has been a worldwide increase in the prevalence of chronic wounds, leading to different levels of morbidity, decreased quality of life (1), increased health care costs (2) and a growing concern of healthcare professionals (3). Inevitably, new treatments that promote and speed up wound healing are necessary (4).

The term “chronic wound” is generally accepted but it has been debated and no simple definition has been agreed upon yet (5). According to Kirketerp-møller et al. (5) the most common concept suggests that the term chronic should be applied to “wounds older than 3 months of age”, however Kumar, Leaper (6) consider that a chronic wound is defined as a wound that does not heal in a period of 6 weeks. In addition, definitions such as “those not following normal wound healing trajectory” have been proposed (5). In fact, the exact mechanisms that contribute to poor healing of chronic wounds are still a subject of controversy but it is accepted that they result from both systemic and local factors (2). The aetiology of these wounds is diverse, however, more than 80% are associated with venous insufficiency, high blood pressure or diabetes mellitus (7).

Normal wound healing is a complex biological process in response to tissue injury (8). It involves a range of biochemical regulators (9) and sequential cell interactions that ensure the development of the healing process in its different phases: vascular, inflammation, proliferation and maturation (2).

The evidence that oxygen (O2) is essential in all phases of the wound healing process is significant (2,8,10–12). Hypoxia, which is the reduction of the partial pressure of oxygen (pO2) in tissues, caused by a decrease in blood supply, as well as vascular complications and other systemic limitations, is a key factor that limits healing (10,11). The levels of O2 in the wound result from the balance between its availability and its consumption. Not only can its availability be compromised by the factors previously mentioned, but also can demand be high as a consequence of metabolic needs in the different phases of the wound healing process (8).

Depending on the level of hypoxia in wounds, the cells may develop some adaptive

responses, such as increasing the rate of glycolysis and conservationof energy, or undergo cell death. Generally, acute mild to moderate hypoxia supports adaptation and survival but, in contrast, chronic extreme hypoxia leads to tissue loss (13). In the proliferative phase of wound healing acute hypoxia and reactive oxygen species (ROS) are important stimulators of angiogenesis, as both stimulate macrophages, fibroblasts, endothelial cells and keratinocytes to synthesize vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF stimulates endothelial cells to migrate, proliferate and form new capillaries (10,13,14).

The chronic hypoxia cannot sustain this process because a threshold level of oxygenation is required to support the metabolic needs of tissue remodeling (10). In the collagen maturation process that takes place in the extracellular matrix, the essential enzymes require O2 as a co-factor. In cases of chronic hypoxia, the cross-linking of the newly formed collagen is much poorer, with negative effects on the quality of new scar tissue. In turn, blood vessels cannot grow into the new extracellular matrix, in order to supply other cells, such as the fibroblasts necessary for collagen synthesis, with O2 and nutrients. Reepithelialization is also accompanied by high metabolic activity, whereby the different steps are dependent on O2 and ROS. Also the final stage of wound healing when there is a further restructuring of the extracellular matrix, is a highly O2 dependent process which only takes place suitably at a partial pressure of oxygen greater than 30 mmHg (3.999671 KPa) (14).

Thus, as previously mentioned, the importance of O2 in the tissue healing process is evident from considering the different processes outlined above, namely in the ATP synthesis; production of reactive oxygen species (ROS), which stimulate VEGF synthesis; and microbial growth inhibition through the promotion of macrophage chemotaxis, and the increase in leukocyte activity (15). Moreover, O2 increases the rate of collagen deposition, an important step in healing, which supplies the matrix for angiogenesis and tissue maturation (2,3,10,11,15–17).

According to Brimson, Nigam (3) wound bed hypoxia, particularly in chronic wounds can impair healing when dealth with by conventional care. Thus, improving wound bed oxygenation by increasing O2 delivery has been proposed as an alternative and innovative therapy in the treatment of these hard to heal wounds (3). In this way, Feldmeier et al. (18), Ishii et al. (4), Ladizinsky, Roe (8) and Schreml et al. (7) emphasise two oxygen wound therapies in order to promote the healing process: hyperbaric oxygen therapy (HBO) and topical pressurized oxygen therapy. Topical continuous oxygen therapy, also called continuous diffusion of oxygen and topical dissolved oxygen therapy are two additional therapies referred to in recent publications (8,15). Nevertheless, evidence is scarce, and that is the reason why studies are being developed in order to research the biological basis of this treatment, explain its mechanism and assess its effectiveness in comparison with standard therapies.

In HBO the patient is subjected to the inhalation of high percentage O2 at a pressure

of 2 to 3 atmospheres, in a hyperbaric chamber. Under these conditions, the paO2 of the blood is significantly increased, thus increasing the O2 carrying capacity of the blood and O2 delivery to the tissues. Several studies refer to the benefits of this therapy in chronic wound healing, where reduced O2 delivery to the wound may be a problem. However, these beneficial effects rely on an adequate blood supply to the wounded tissue and are affected by poor vascular supply. Therefore, pathologies associated with a reduction in vascular supply, such as diabetes mellitus, may compromise its effectiveness, since O2 delivery to the wound tissue will still be reduced (8). Also HBO is not without complications, the excessively high paO2 can be damaging, increasing the risk of multiorgan toxicity (7,8,19–21).

In order to overcome some of these risks, topical pressurized oxygen therapy was introduced in 1969 by Fischer as a healing promoting therapy (22). Originally called "topical hyperbaric oxygen" and, more recently, called “topical oxygen therapy”, it differs a lot from HBO (16). Topical pressurized oxygen therapy consists of putting a portable device (bag, boot or chamber) around the affected area or limb. The device is then inflated with O2 at pressures slightly above atmospheric pressure (usually less than 1.07 atmospheres) and with a high flow rate (5-60 L/min), creating an O2 rich environment along the wound surface. This therapy is generally carried out in 90-minute to 4-hour sessions, 3 to 5 days a week (8,15). TOT’s main goal is to supply adequate quantities of O2 to the wound tissue in order to keep a pO2 concentration close to 40 mmHg (5.332895 Kpa), usually found in healthy tissues with good blood perfusion (12).

Thus, according to PICO format (23) this systematic review intends to answer the research question “In chronic wounds, how does topical oxygen therapy affects wound healing?”. It was considered chronic wounds for “patient population or disease of interest”, topical oxygen therapy for “intervention or issue of interest” and wound healing for “outcome”. However “comparison intervention or group” and “time frame” were not applicable.

The aim of this systematic review was to identify and assess the quality of the evidence of topical oxygen therapy (TOT) in chronic wound care.

2 | METHODS

2.1 Design

The study was a systematic review which aimed to gather all the available evidence that fulfilled pre-determined eligibility criteria in order to answer the research question. The design of the review was checked against relevant criteria from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2009 checklist (24) and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (25).

2.2 Search methods

An electronic literature search was performed from September 2014 to December 2014 in different languages, such as Portuguese, English and Spanish and covered studies published between January 2004 and December 2014. Table 1 provides an overview of the search strategy.

Databases	DeCS[1] and MeSH[2] descriptors	Descriptor combinations considered
Scopus; B-On; Scielo; Pubmed; Ebsco Host; Medline.	"Topical Administration"; "Oxygen"; "Hyperbaric Oxygenation"; "Wounds and Injuries"; "Wound Healing".	"Oxygen" and "Wound Healing"; "Oxygen" and "Wounds and Injuries"; "Oxygen" and "Wounds and Injuries" and "Wound Healing"; "Hyperbaric Oxygenation" and "Wound Healing"; "Hyperbaric Oxygenation" and "Wounds and Injuries"; "Hyperbaric Oxygenation" and "Wounds and Injuries" and "Wound Healing"; "Topical Administration" and "Hyperbaric Oxygenation"; "Topical Administration" and "Hyperbaric Oxygenation" and "Wound Healing"; "Topical Administration" and "Hyperbaric Oxygenation" and "Wounds and Injuries"; "Topical Administration" and "Oxygen"; "Topical Administration" and "Oxygen" and "Wound Healing"; "Topical Administration" and "Oxygen" and "Wounds and Injuries".

[1] http://decs.bvs.br/

[2] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh

Table 1. Search strategy

Articles were assessed for inclusion by five reviewers. If consensus could not be reached, another reviewer was consulted. Initial screening of articles was based according to their title and abstract and those who did not refer wound care were excluded. Therefore, there were a total of 624 articles potentially eligible for review. After this, selection criteria were used reading the abstracts of all the articles previously obtained. The defined exclusion criteria were applied, and those which only approached HBO, wound healing and studies made on animals were rejected, so a total of 31 articles was obtained. From these, the studies with total access for consulting and analysis were considered, resulting in 27 potential articles for this review. The quality of the 27 studies was assessed using the QualSyst tool (26) and those that not had a minimum threshold of a summary score of 0,55 were excluded. Finally, a total of 11 articles were included in the review (see Figure 1).

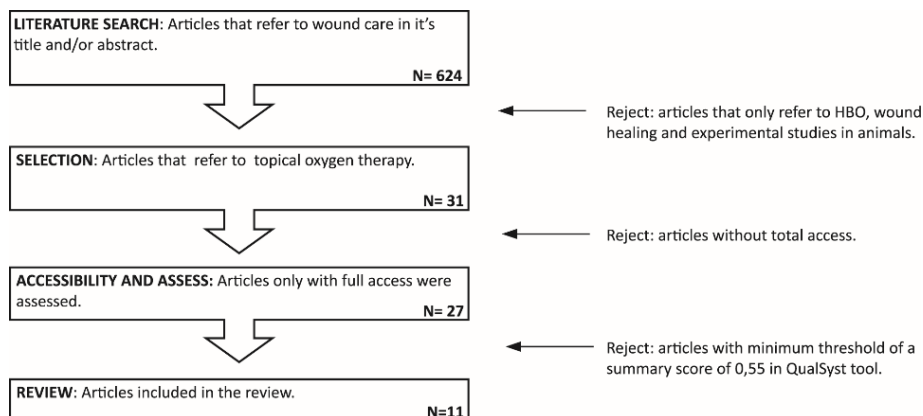



Figure 1. Flow diagram of the study selection process.

2.3 Quality appraisal

The quality of the 27 studies was assessed using the QualSyst tool. This tool incorporates two scoring systems to evaluate the quality of the studies potentially eligible for inclusion in our review: one for qualitative research and one for quantitative research (26).

The QualSyst tool for qualitative studies is a validated checklist consisting of 10 items with scores from 0 to 2, with the maximum total score of 20. A summary score was independently calculated for each study by 2 raters adding the total score obtained across the 10 items and dividing them by the total possible score of 20 (26). The median score between the two raters raters was then calculated.

The QualSyst tool for quantitative studies is a validated checklist consisting of 14 items with scores from 0 to 2 and the possibility to score "not applicable". Items "not applicable" to a particular study were marked "n/a" and were excluded from the calculation of the summary score. A summary score was calculated for each study by summing the total score obtained across relevant items and dividing by the total possible score of 28 (i.e.: 28 – (number of "n/a" x 2)) (26). As in qualitative studies, the evaluation was performed by two raters and the median score was calculated.

Of the 27 articles analised, 16 were excluded based on a minimum threshold of a summary score of 0,55 (26). Table 2 provides the quality assessment of the 11 articles using the QualSyst tool.

Study	Overall score					
	Qualitative sample			Quantitative sample		
	Rater 1	Rater 2	Median	Rater 1	Rater 2	Median
Feldmeier et al. (18)	0,60	0,50	0,550			
Gordillo, Sen (11)	0,60	0,50	0,550			
Howard et al. (15)	0,60	0,55	0,575			
Ladizinsky, Roe (8)	0,55	0,50	0,550			
Orsted et al. (21)	1	0,95	0,975			
Blackman et al. (16)				0,773	0,773	0,773
Gordillo et al. (10)				0,773	0,727	0,750
Ishii et al. (4)				0,700	0,700	0,700
Roe et al. (12)				0,889	0,889	0,889
Tawfick, Sultan (27)				0,909	0,773	0,841
Woo et al. (2)				0,800	0,800	0,800

Table 2. Quality assessment with the QualSyst tool

In addiction, five reviewers extracted and assessed in detail the data from the included studies (see Table 3). A structured data extraction was performed, focusing on: study design, country where the study was conducted, sample type and size, sample inclusion and exclusion criteria, aims and study limitations.

Study & Origin	Type of study	Sample type and size	Sample inclusion and exclusion criteria	Study aims	Study limitations
Blackman et al. (16) (Canada)	Prospective controlled study	Non probability Sampling, n=28	Inclusion: - Written informed consent; - Aged ≥ 18 years old; - Ankle-brachial index of at least 0.5 in the affected limb; - DFU with a grade 2-A or worse according to the University of Texas. Exclusion: - Chronic wound of non-diabetic origin; - Deep venous thrombosis; - Pregnancy or lactating; - Patients receiving palliative care; - HbA1c above 10%; - Non-adherent with therapy.	Compare the success rate of healing diabetic foot chronic wounds in the topical pressurized oxygen therapy group with the ones healed in the control group; compare the recurrence rate 24 months after in both treatment groups.	Potential selection bias: the allocation of people for treatment groups was based on its preferences and on the topical pressurized oxygen therapy device availability. The ulcers duration and area, which were bigger in the topical pressurized oxygen therapy treatment group than in the control group, may have underestimated topical pressurized oxygen therapy benefits. Lack of randomisation in the allocation.
Feldmeier et al. (18))	Review	Non probability Sampling, n=17.	Inclusion: - Studies in which topical pressurized oxygen therapy was the only treatment.	Analyse the outcomes and the level of evidence of the selected articles about topical pressurized oxygen therapy in chronic wounds.	Narrative review concerning different articles about the effectiveness of topical pressurized oxygen therapy in wounds: 13 out of the 17 articles included in the study represent a low level of evidence.
Gordillo et al. (10) (USA)	Non randomised controlled study	Non probability Sampling, n=57.	Inclusion: - Aged 30-70 years old; - Wounds with more than 4 weeks; - Non immunosuppressed or hypo-coagulated patients; - Written informed consent. Exclusion: - Patient previous treated with oxygen therapy to which will be submitted.	Assess and compare the effects of HBO and topical pressurized oxygen therapy in wound healing and in the expression of oxygen sensitive genes, including VEGF in biopsies collected from the wound edge.	Potential selection bias: the allocation of people for the treatment groups was based on its preferences and on the criteria established by the physician. Lack of randomisation in the allocation. However, the study allowed determining if topical pressurized oxygen therapy and HBO share the same action mechanism.

Study & Origin	Type of study	Sample type and size	Sample inclusion and exclusion criteria	Study aims	Study limitations
Gordillo, Sen (11) (USA)	Review	Non probability Sampling not mentioned	Inclusion: - Articles from pre-clinical and clinical in vitro studies which illustrate the mechanisms of topical pressurized oxygen therapy in promoting wound healing.	Analyse the outcomes and the level of evidence of topical pressurized oxygen therapy in wound healing and create a protocol for using this therapy.	Narrative review concerning several articles about the effectiveness of topical pressurized oxygen therapy in wounds, without a clear description of its selection. Lack of clarification about the sampling.
Howard et al. (15) (USA)	Review	Non probability Sampling, n=12.	Inclusion: - Studies on topical pressurized oxygen therapy, HBO and/ or topical continuous oxygen therapy.	Review the role of oxygen in wound healing; discuss the different action mechanisms, advantages and disadvantages of the three great therapies based on using oxygen (HBO; topical pressurized oxygen therapy; topical continuous oxygen therapy).	Narrative review concerning 12 articles about the effectiveness of TOT in wounds, without a clarification of the sampling criteria.
Ishii et al. (4) (Japan)	Case series	Non probability Sampling, n=2.	Not mentioned	Treat two cases of refractory foot ulcers with topical pressurized oxygen therapy. Monitor oxygen concentration in the device bag during the treatment.	Limitation in the size of the sample. Lack of aims and inclusion and exclusion criteria. No study limitations.
Ladizinsky, Roe (8) (USA)	Review	Non probability Sampling, n= not mentioned	Not mentioned	Review the importance of oxygen in wound healing. Explain the physiology of oxygen supply by HBO and topical pressurized oxygen therapy. Compare topical pressurized oxygen therapy and topical dissolved oxygen therapy.	Narrative review concerning different articles about the effectiveness of topical dissolved oxygen therapy or topical pressurized oxygen therapy in wounds, without a clear description of its selection. Lack of clarification about the sampling.

Study & Origin	Type of study	Sample type and size	Sample inclusion and exclusion criteria	Study aims	Study limitations
Orsted et al. (21) (Canada)	Systematic review	Non probability Sampling, n=9.	Inclusion: - 6 articles were selected because they approached topical pressurized oxygen therapy very specifically; - 1 website was considered because it included usage recommendations by the product manufacturer; - 2 articles were considered because they established the best approach on treatment and wound assessment patterns.	Put together a group of specialists to formulate a systematic review based on Delphi method, which supports the evidence and the clinical decision-making concerning topical pressurized oxygen therapy.	The sample does not include randomised clinical trials.
Roe et al. (12) (USA)	Pre-clinical study	Not applicable	Inclusion: - Samples of viable human skin with three types of thickness.	Determine the depth and extent of dissolved and pressurized oxygen penetration in skin samples.	
Tawfick, Sultan (27) (Ireland)	Parallel observational comparative study	Non probability Sampling, n=83.	Inclusion: - Aged ≥18 years old; - Written informed consent; - Chronic venous ulcer with more than 2 years without improvement in the last year; - Normal ankle-brachial index ≥ 0.9 and digital pressures (toe pressure) ≥ 0.7. Exclusion: - Bed ridden patients; - Ischaemic ulcers; - Diabetic ulcers; - Osteomyelitis; - Gangrene; - Deep venous thrombosis.	Analyse the safety and effectiveness of topical pressurized oxygen therapy in venous ulcers care and compare the outcome between this therapy and the conventional compression therapy.	Potential selection bias, because people's allocation for the treatment groups was based on their preferences. Ulcer duration and area, which were bigger in the topical pressurized oxygen therapy treatment group than in the control group, may have underestimated the benefits of this therapy. Lack of randomisation in the allocation.

Study & Origin	Type of study	Sample type and size	Sample inclusion and exclusion criteria	Study aims	Study limitations
Woo et al. (2) (Canada)	Pilot study	Non probability Sampling, n=9.	Inclusion: - Wounds with at least 1cm2 and 1 month of duration; - Ankle-brachial index >0.65, palpable pulse or toe pressure >50 mmHg (6.666118 KPa).	Assess the efficiency of transdermal continuous TOT in chronic wound healing of 9 people.	Limitation in the sample size, with multiple wound aetiologies and without control group. Age range, coexistence of other diseases and medications.

Table 3. Quality indicators of included studies

3 I RESULTS

3.1 Characteristics of the studies

The final sample included a systematic review from Orsted et al. (21), 3 non-randomised control studies from Blackman et al. (16), Gordillo et al. (10) and Tawfick, Sultan (27), 1 case series from Ishii et al. (4), 1 pilot study from Woo et al. (2), 4 reviews from Feldmeier et al. (18), Gordillo, Sen (11), Howard et al. (15) and Ladizinsky, Roe (8) and a pre-clinical trial from Roe et al. (12). Table 4 provides an overview of the characteristics of each study.

The sample type of the 11 articles is non-probability sampling. In the Orsted et al. (21) study, the sample is made of 9 articles. The samples size of the 3 non-randomised controlled studies ranges from 83 (27) , 57 (10) and 28 participants (16). In the Ishii et al. (4) and Woo et al. (2) studies the sample size is 2 and 9 respectively. Amongst the reviews, Feldmeier et al. (18) review is the one which quantifies the sample size (n=17). Finally, the pre-clinical trial does not quantify the number of human skin samples used, but it identifies the use of three types of skin thickness (2).

Except for Woo et al. (2), all the articles show evidence concerning topical pressurized oxygen therapy, 3 referred to topical continuous oxygen therapy (2,15,21) and 2 referred topical dissolved oxygen therapy (8,12). There are different contexts in the approach of these three forms of TOT in the different studies. This range of outcomes was to be expected as a result of the different types of design which constitute the sample and it broadens the set of results. Thus, presenting it in a more individualised way becomes pertinent.

The systematic review (21) and the 2 reviews (11,18) analysed the level of scientific evidence concerning topical pressurized oxygen therapy. The 2 remaining reviews (8,15) approach a more comprehensive topic emphasising also the importance of O_2 in wound healing. The non-randomised control studies assessed topical pressurized oxygen therapy effectiveness in comparison with other therapies: one of them compared it with HBO (10), the other one with the conventional compressive therapy (27) and the other one with silver

dressings (16) . For chronic wound care, the case series used topical pressurized oxygen therapy (4) and the pilot study used topical continuous oxygen therapy (2) . Finally, in the pre-clinical trial (12) , samples of human skin with three types of thickness were used in order to determine the dissolved or pressurised depth and extent of O_2 penetration in the samples.

Study	Study global topic	Type of device, forms of TOT and treatment duration	Type of wound	Patients/wound characteristics	Treatment effects
Blackman et al. (16)	Topical pressurized oxygen therapy effectiveness in diabetic foot chronic wounds in comparison with conventional treatment.	Topical pressurized oxygen therapy -used through a chamber. Treatment duration: daily 60 minutes, 5 days a week, during 90 days.	Diabetic foot chronic wounds.	Patients of both genres aged more than 18 years old with ankle-brachial index of at least 0.5 in the affected limb and diabetic foot ulcer(s) with a grade 2-A or worse, according to the University of Texas.	The rate of complete cure was significantly greater in the group with topical pressurized oxygen therapy care than in the control group. 14 out of 17 (82.4%) and 5 out of 11 (45.5%) respectively presented complete epithelialisation of the wound. In the follow-up stage during 24 months there was no recurrence in the area of the healed ulcer in any of the groups.
Feldmeier et al. (18)	Analyse the level of evidence of the selected articles about topical pressurized oxygen therapy role in chronic wounds.	Topical pressurized oxygen therapy The studies included in this review refer different forms of topical pressurized oxygen therapy (the chamber and the polyethylene bag are the most referred to).	The studies included cover topical pressurized oxygen therapy in wounds with different aetiologies (for example, diabetic wounds, venous ulcers, burnt, etc.).	Not applicable.	Up to date topical pressurized oxygen therapy in not adequately supported by scientific data as a strategic wound healing therapy.

Study	Study global topic	Type of device, forms of TOT and treatment duration	Type of wound	Patients/wound characteristics	Treatment effects
Gordillo et al. (10)	HBO and topical pressurized oxygen therapy effects in wound healing and in the expression of oxygen sensitive genes, including VEGF.	For topical pressurized oxygen therapy care, a disposable device connected to a portable oxygen supplier was used. Treatment duration: daily 90 minutes, 4 consecutive days in a week, until 14 weeks.	Venous ulcers, pressure ulcers surgical wounds, etc.	People: aged between 30-70 years old; non immunosuppressed or therapeutically hypo-coagulated; 52% diabetic; 52% male. Wounds: with at least 4 weeks; average 3.3 cm^3 of volume.	Increase of pO_2 in the wound tissue. The article supplies the first evidence that topical pressurized oxygen therapy significantly induces VEGF in wound edge tissue.
Gordillo, Sen (11)	Topical pressurized oxygen therapy level of evidence analysis in wound care and presentation of a protocol for using this therapy.	According to the Guideline presented in the study: disposable device (boot) connected to an oxygen cylinder or a concentrator which supplies 100% oxygen slightly above 1 atmosphere.	The selected studies cover topical pressurized oxygen therapy in chronic wounds with different aetiologies (for example: diabetic wounds, venous ulcers, etc.).	Not mentioned.	Topical pressurized oxygen therapy represents an additional tool for refractory wound treatment. There is evidence that justifies the usage of this therapy since it increases the collagen deposition, decreases the infection, induces a VEGF progressive increase and increases angiogenesis.
Howard et al. (15)	HBO, topical pressurized oxygen therapy and topical continuous oxygen therapy role in wound healing.	The studies on topical pressurized oxygen therapy use a bag, a boot or a chamber around the affected area. Refer topical continuous oxygen therapy through devices which supply a low oxygen continuous flow (3-12 ml/hour).	The studies covered in this review mention TOT in wounds with different aetiologies (for example: diabetic wounds, venous ulcers, burnt, etc.).	Not mentioned.	Increase of VEGF expression and angiogenesis, improvement in wound healing, reduction of multi-resistant infections, pain and venous ulcers recurrence.

Study	Study global topic	Type of device, forms of TOT and treatment duration	Type of wound	Patients/wound characteristics	Treatment effects
Ishii et al. (4)	Topical pressurized oxygen therapy effectiveness in 2 cases of foot refractory ulcers.	Polyethylene bag. Treatment duration: until wound was completly healed.	Severe foot refractory ulcer.	Case 1: - 49-year-old woman; - Wound: right heel with 5 cm diameter and necrosis. Case2: - 86-year-old woman; - Wound in the right hallux with necrosis, infection and exposed cartilage.	Wounds in both cases healed successfully.
Ladizinsky, Roe (8)	Importance of oxygen as a substrate and sign in wound healing. Compare topical pressurized oxygen therapy with topical dissolved oxygen therapy.	The review refers devices which surround the affected limb and supply O_2 in the gaseous form. It also refers a device which has diffusive dissolved oxygen connected to a conveyor for TOT dissolved in wounds.	Not mentioned	Not mentioned	Studies included in the review show that TOT is more effective in the dissolved form than in the gaseous form because the latter is biologically available immediately after the administration, allowing a better metabolic support for the cell function, a more effective infection control and a faster healing.
Orsted et al. (21)	Assessment of the level of evidence concerning topical pressurized oxygen therapy by a group of specialists.	The studies of topical pressurized oxygen therapy covered in this systematic review use a bag, a boot or a chamber around the affected limb or area.	The selected studies cover topical pressurized oxygen therapy in wounds with different aetiologies: diabetic wounds, venous ulcers, neuropathic foot ulcers and pressure ulcers.	Not mentioned.	The response to the therapy is very fast, occurring changes in the wound bed during 3 to 5 days, such as: size reduction, perilesional edema reduction, increase of granulation tissue, drainage reduction, pain reduction, wound bed hypoxia decrease, pO_2, VEGF and collagen synthesis increase, and recurrence decrease.

Study	Study global topic	Type of device, forms of TOT and treatment duration	Type of wound	Patients/wound characteristics	Treatment effects
Roe et al. (12)	Determine the dissolved and gaseous oxygen penetration depth and extent in skin samples.	TOT device in the dissolved and gaseous form.	Viable human skin samples with different thicknesses.	Not applicable.	Topically applied oxygen penetrates better through dermis than epidermis. TOT device in the dissolved form is more effective in penetration extent than TOT device in the gaseous form.
Tawfick, Sultan (27)	Compare topical pressurized oxygen therapy and conventional compression therapy in chronic venous ulcers care.	Device/chamber around the affected limb or area subject to a 50mbar pressure which supplies moistened oxygen at a rate of 10L/min (AOTI Hyper-Box™) during 180 minutes, twice a day, 7 days a week, during 12 weeks.	Chronic venous ulcers.	People aged ≥18 years old, who have a chronic venous ulcer for more than 2 years without improving in the last year; normal ankle-brachial index ≥0.9 and digital pressures (toe pressure) ≥ 0.7.	After 12 weeks, 80% of the chronic venous ulcers treated with topical pressurized oxygen therapy were healed. The average time for complete healing was 45 days. The threshold of pain improved from 8 to 3 in only 13 days, in a numerical scale from 0 to 10.
Woo et al. (2)	Effectiveness topical continuous oxygen therapy in chronic wound care of 9 people.	Disposable electrochemical membrane (EPIFLO®) which supplies 3ml/h of O_2 directly to the wound bed providing a continuous care through a fixed cannula with a compress and optimised adhesives 2-3 times/week until 4 weeks of care.	Lower extremities chronic ulcers: diabetic foot ulcers, surgical ulcers, venous leg ulcers.	People with lower extremities ulcers with at least 1cm² and for a month; palpable pulses ≥80 mmHg (10.665789 KPa); ankle-brachial index > 0.65; digital pressures (toe pressure) > 50 mmHg (6.666118KPa).	Topical continuous oxygen therapy can promote chronic wounds cure. The average area of wound surface reduced significantly from 12.03 to 9.60cm² during the 4 weeks of observation. This therapy can be beneficial fighting wound infection and increasing angiogenesis.

Table 4. Results and TOT evidence

3.2 TOT evidence in wound care

For the 11 studies concerning TOT, there were differences in the design and results. Thus, a description of each article was carried out according to the main categories which best described the therapy and its usefulness: type of device, forms of TOT and treatment duration, type of wounds and patients/wounds characteristics, and treatment effects (see

Table 4).

3.2.1 Type of device, forms of TOT and treatment duration

In the analysed articles, TOT is referred to in the pressurised, continued and dissolved forms. As the last two therapies are still recent, the results obtained are reduced.

Except for Woo et al. (2), all the analysed articles in this review study TOT in its pressurised gaseous form. The main types of devices used for enclosing the wound are: the chamber, the polyethylene bag, the disposable boot. The pressure of the O_2 delivered to the wound did not vary significantly among the studies, being less than 1.07 atmospheres. Four articles refer to the high oxygen flow used. Ishii et al. (4) applied 5L/min of O_2 and 2 minutes after beginning the care, the flow was reduced to 2L/min. Feldmeier et al. (18) used a flow rate of 10L/min flow as did Tawfick, Sultan (27) in their study. Howard et al. (15) increased the oxygen flow used from 5 to 60 L/min. Five articles highlight the necessity to humidify the O_2 applied in the pressurised gaseous form (15,16,18,21,27).Without adjunctive humidification systems, high flow O_2 rate may cause oxidative damage and drying effects to tissues, which would prevent O_2 solubilization in the wound fluid and dramatically reduce O_2 transport into the wound (15,18).

The duration of the topical pressurized oxygen therapy sessions and the frequency of the therapy differed from study to study. In the non-randomised control studies the sessions ranged from 60 (16), 90 (10) and 180 (27) minutes, from once (10,16) to twice (27) a day and during 4 (10), 5 (16) and 7 (27) days a week. The total duration of the course of the therapy ranged from 3 months (10,16,27) to completely wound closer in both Ishii et al. (4) case series**.** However, Orsted et al. (21) stated that the total duration used depends on the wound aetiology, its response to the therapy and the patient's tolerance. Thus, they present a protocol with the care frequency and duration appropriate for three different types of wounds (diabetic wounds, venous ulcers and pressure ulcers).

Blackman et al. (16) refer the usage of occlusive dressings, embedded in saline solution, between each care session of TOT. However, Orsted et al. (21) defend that the usage of occlusive dressings must be weighted according to the wound aetiology and the daily re-application, since the necessity to remove the dressings once or twice a day must not interfere with healing or cause trauma by removal.

Topical continuous oxygen therapy consists of the application of non-pressurised oxygen through a cannula placed directly in the wound bed (21), which supplies a low continuous oxygen flow (3-12ml/hour) (15). Woo et al. (2) used this form of TOT for chronic wound care through an electrochemical membrane for 4 weeks. This therapy presupposes an occlusive wound environment to avoid O2 exit. Thus, absorbent and moistened dressings were used to cover the wound and the cannula placed in its bed. Then, these were reinforced with secondary dressings and adhesives.

The topical dissolved oxygen therapy used in the Roe et al. (12) study used a system to catalytically produce dissolved oxygen connected to a conveyor which allows its direct application in the wound bed.

3.2.2 Type of wound and patients/wound characteristics

As far as the etiology of the wounds where TOT was used, 10 studies referred to chronic wounds of the lower extremities. However, one of them used it only in diabetic foot ulcers (16) and another one used it in chronic venous leg ulcers (27).

In the 3 non-randomized control studies (10,16,27), the case series (4) and the pilot study (2) was defined inclusion sample criteria related to age and gender of patients, ankle-brachial index, type and average of wounds and other specifics characteristics.

3.2.3 Treatment effects

In the 3 non-randomised controlled studies, the experimental groups treated with topical pressurised oxygen therapy demonstrated significantly improved healing compared to the control groups. In Blackman et al. (16) study of diabetic foot wounds, 82.4% of the experimental group achieved complete healing compared to 45% in the control group healed with silver dressings. There were no adverse effects in both groups and at 24 month follow-up there were no recurrences. In Tawfick, Sultan (27) study, there was a complete epithelialisation in 80% of the chronic wounds in the experimental group compared with 35% in the control group healed with conventional compressive therapy. There were no recurrences in the experimental group, whereas in the control group 5 out of the 13 healed ulcers receded. Pain threshold was assessed in the experimental group, registering in 13 days an improvement from 8 to 3, in a numerical scale from 0 to 10. This study also assessed the average time for complete healing, the average of ulcer surface reduction and the decrease of infection with considerably more satisfactory results in the experimental group. Gordillo, Sen (11) registered statistically significant better results in the wound size in the experimental group, unlike what happened in the control group healed with HBO. Also Ishii et al. (4) case series obtained the healing of two foot refractory wounds with topical pressurised oxygen therapy.

However, 2 studies document contraindications to TOT in wounds. Orsted et al. (21) suggest that deep venous thrombosis (DVT) and thrombophlebitis as contraindications, arguing that the positive pressure produced by the device increases the risk of displacing a blood clot, which might lead to a stroke, a myocardial infarction, pulmonary embolism or sudden death. This view is supported by Tawfick, Sultan (27) who also stated DVT as one of the exclusion criteria for their study.

Three of analysed studies mention topical continuous oxygen therapy effects. Howard et al. (15) refers that studies carried out in humans suggest the effectiveness of

this form of TOT. This assumption is supported by results obtained in Woo et al. (2) study, in which continuous oxygen was used in chronic wounds from 9 patients. It was shown that the wound's surface area reduced significantly from 12.03 to 9.60 cm^2 in 4 weeks. The same study refers that this therapy is beneficial fighting infection and increasing angiogenesis. Although Orsted et al. (21) also mention this therapy, they do not present results concerning its effects in wound healing.

Finally, topical dissolved oxygen therapy effects are also referred in 2 articles. Ladizinsky, Roe (8) mention studies which reveal a higher effectiveness in this therapy compared with topical pressurized oxygen therapy because this one is biologically available right after the administration, allowing a better methabolic support for cell function, an infection control and a quicker healing. Roe et al. (12) confirm these clinical findings in their study, since they get to the conclusion that not only dissolved oxygen penetrates more than 700μm in human skin, but also that 0_2 penetrates skin more effectively in the dissolved form than in the gaseous one.

Several analysed articles refer that additional oxygen has different benefits such as: the increase of ATP and cellular metabolism (2,8,12,15,16), fibroblast proliferation and differentiation (4,8,10,12,15,16,21), collagen production rate (2,4,8,10–12,15,16,21), collagen fibers tensile strength (15,21), VEGF (10,11,15,21), granulation tissue (8,12,15,21), angiogenesis (2,8,10,11,15,16), ROS (11,15,21), leukocytes function (12,15,16,21) and macrophages chemotaxis (15); and the decrease of hypoxia in the wound bed, perisional edema, exsudate (21), wound size (10,15,21,27), pain, recurrence (15,21,27) and microbial eradication (2,4,10,11,15,16,21,27). However, wounds must consist of at least 50% viable tissue in order to allow the O_2 to penetrate the wound bed (21). Thus, six studies mention that tissue debridement is crucial in order to achieve maximum benefit from the therapy (2,11,16,18,21,27). In Blackman et al. (16) study, wounds were debrided on average once a week before the patient received TOT. Gordillo, Sen (11), also suggest that optimisation of the wound condition is essential before topical pressurized oxygen therapy, particularly the removal of necrotic tissue from the wound surface, reducing oedema maintaining the temperature of the wound and ensuring the patient is adequately hydrated. Woo et al. (2) also suggest the prescription of antibiotics for any infection.

Furthermore, for the TOT process to happen without any incident, the patient must be informed about the necessary care to have with the wound, the procedures and the benefits for the patient's well-being and quality of life. Thus, the interdisciplinary team must work with the patient and relatives in order to clarify the importance of each one's lifestyle optimisation, the care complexity and demand and the questions which may arise. The patient's or the relative's fear related to the pain control, the dressing application and removal and the identification of infection signs and symptoms must be clarified before starting the treatment (21).

4 I DISCUSSION

In the 3 non-randomised controlled studies, the experimental groups treated with topical pressurized oxygen therapy achieve significantly better outcomes in comparison with the control groups. Woo et al. (2) suggest also that topical continuous oxygen therapy can promote complete healing. However, according to Ladizinsky, Roe (8), the best results are achieved with topical dissolved oxygen therapy.

Nevertheless, through this systematic review, no definite conclusions on the effectiveness and safety of TOT in wound healing can be drawn, since there is not sufficient robust evidence. In fact, as far as the 11 articles included are concerned, the weaknesses in study design and outcome measures make direct comparison difficult.

Considering 4 requirements, Orsted et al. (21) organised a group of 10 specialists who have made a systematic review based on the Delphi method, which resulted in a consensus of opinion regarding the most important information on topical pressurized oxygen therapy in wound care. The methods used allowed organising the information in eight categories in order to assess knowledge and define the level of evidence concerning the topic. This study has also shown where it is necessary to invest in future research in order to increase the evidence concerning the protocols and the topical pressurized oxygen therapy effectiveness.

According to Melnyc, Fineout-Overholt (28) hierarchy a systematic review of randomized clinical trials is considered the highest level of evidence. However, the Orsted et al. (21) study proved to be an asset for this systematic review, although its sample does not include a randomised clinical trial.

In Blackman et al. (16), Gordillo et al. (10) and Tawfick, Sultan (27) studies, the authors showed the aims, people's characteristics, inclusion and exclusion criteria and the most important results achieved, sustaining the strength of the studies (29). Moreover, Blackman et al. (16) and Tawfick, Sultan (27) directed their studies towards the care of one type of wound, venous ulcers and diabetic foot ulcers respectively, allowing a higher precision in the results and therapy benefits. Tawfick, Sultan (27) have also recognised a secondary cause for the three wounds which did not show signs of healing in the topical pressurized oxygen therapy care group and Blackman et al. (16) identified the people who partially participated in the care and who did not have the criteria to be included in the follow-up and the study results, avoiding a follow-up bias. However, in these 3 studies, potential limitations to its strength were evident, such as: the selection bias, since the people's allocation for the care groups was based on their preferences (10,16,27), on the topical pressurized oxygen therapy device availability (16) and on the criteria established by the physician (10); the ulcer's duration and area, which were higher in the topical pressurized oxygen therapy care group than in the control group, probably due to the selection bias, and they may have underestimated topical pressurized oxygen therapy benefits in the studies

from Blackman et al. (16) and Tawfick, Sultan (27); the hospital internment of the people who submitted to treatment in the TOT group which may suggest a higher reliability in comparison with the people who, in Tawfick, Sultan (27) study, submitted to the conventional care in outpatient treatment (29); and the fact that TOT is not the only treatment variable between experimental groups and control groups. The lack of randomisation in allocation decreased the level of evidence of the 3 studies and the relevance of the topical pressurized oxygen therapy scientific applicability and it can underestimate its effect in wound healing. Likewise, Ishii et al. (4) case series and Woo et al. (2) pilot study presented results supporting TOT in wound healing. Woo et al. (2) also refer limitations of his study, like sample size, age range, coexistence of other diseases and medication regimen, multiple wound aetiologies in which the care was carried out and the lack of control group. Although they do not present limitations, Ishii et al. (4) have a reduction in the study strength by the sample size, the lack of aims and inclusion and exclusion criteria.

In fact, our sample shows a consensus on the effectiveness and applicability of this therapy. However, the limitations inherent to the corresponding study designs and the lack of studies with higher level of evidence, limited the quality assessment of the results obtained with this systematic review. During the selection process, the difficulty accessing some studies, during the accessibility phase, and the lack of relevant primary studies, especially randomised clinical trials, are potential limitations for this study (28). This way, analysing systematically different study designs concerning the new therapy has proved to be essential.

As mentioned the analysed articles referred to different forms of TOT. Among the three modalities, topical pressurized oxygen therapy is the most studied one and it was referred to in the majority of the sample. Topical continuous oxygen therapy and topical dissolved oxygen therapy are relatively recent therapies and there are few clinical findings about them which make a comparative critical analysis based on the evidence between the three forms of TOT difficult.

There are different devices in the market to use topical pressurized oxygen therapy (30). None of the articles has compared the three types of devices or has compared the advantages and disadvantages between them. However, Howard et al. (15) stated that the therapeutical devices for topical continuous oxygen therapy tend to be portable and smaller in comparison with topical pressurized oxygen therapy, allowing a better access of the population to this therapy, the people's mobility and lower costs. Nevertheless, what seems to be relevant is the application criteria of O_2 through them. Using the high oxygen flow is mentioned, although its usage between 2 to 60 L/min is registered. The application of a pressure close to the normobaric one, less than 1.7 atmospheres, was common in the articles which studied this type of therapy and the necessity to moisten it was also mentioned. The duration and the care protocols differed from study to study, and it can be a key factor in the care effectiveness and in the results obtained.

TOT is used in a wide range of wounds, especially chronic wounds. Some optimisation principles of this type of wounds are mentioned in the analysed articles and they can be a crucial factor in the therapy success. These results meet the wound bed preparation concept described by Falanga (31) who considers it an essential element to get the greatest benefit of the used products in its care. The same author states the following critical targets for the wound bed optimisation: necrotic or fibrinous tissue removal; edema control; achieving a good wound bed vascularisation; bacterial load reduction and exsudate minimisation/ elimination. Besides local optimisation, Sibbald et al. (32) also consider crucial identifying and caring the wound cause and co-factors which affect its healing process, assessing and supporting the management of concerns centered in the patient (pain and quality of life), as well as educating for health in order to increase the compliance to the care plan. For better results, they also refer that eduction and evidence basis must be bound by interdisciplinary teams in cooperation with the health care systems. This way, it is shown that in clinical practice an holistic care approach is essential, considering the patient first and the wound afterwards (32).

In Feldmeier et al. (18) review, Leslie et al. (33) article, with a higher level of evidence and the only one randomised, did not achieve significant results with topical pressurized oxygen therapy in diabetic aetiology wounds care. In this prospective, controlled and randomised study, all 28 patients were treated for 2 weeks with intravenous antibiotics, with local dressings and rest. The only difference in the care protocol between the experimental group made of 12 people and the control group made of 16 people was that the former received care with topical pressurized oxygen therapy, while the latter did not. Overall there was a tendency of delay in the experimental group healing. Heng et al. (34) have also carried out a study which they classified as prospective and randomised in order to confirm the effectiveness of this therapeutical modality in stimulating angiogenesis and wound healing. The participants, 40 people with 79 necrotic/gangrenous wounds who fulfilled the inclusion criteria, were selected for the topical pressurized oxygen therapy care group or for the standard wound care group, applied for 4 weeks. The results have shown 90% of the healed wounds in the experimental group compared to 22% in the control group. These results are promising, although Feldmeier et al. (18) several advantages over systemic hyperbaric oxygen including decreased cost, increased safety, decreased complications and putative physiologic effects including decreased free radical formation and more efficient delivery of oxygen to the wound surface. With topical oxygen an airtight chamber or polyethylene bag is sealed around a limb or the trunk by either a constriction/tourniquet device or by tape and high flow (usually 10 liters per minute refer that the study was not truly randomised, since every time the two available topical pressurized oxygen therapy systems were used, the eligible participants were arbitrarily included in the control group. Thus, these authors consider that this study is in a lower level of evidence than Leslie et al. (33) study. However, Leslie et al. (33) study was carried out in a short period of time which may have had a

significant impact on the results, compared to Heng et al. (34) study which was carried out during the double time. The sample size was also greater in Heng et al. (34) study. Moreover, the 3 non-randomised controlled studies included in this systematic review also show a significant difference in results between the experimental and the control group.

In fact, additional O_2 reduces hypoxia and triggers the mechanisms already identified in this systematic review: it induces VEGF which is believed to be the most prevalent, effective and long-term mediator known for stimulating angiogenesis in wounds (17,34–36); it leads to increased ATP production, the energy necessary for several cellular functions; when oxidised, ROS are created and they have an antimicrobial activity essential for infection control and reepithelialisation increase; it increases keratinocyte differentiation and migration and the production of fibroblasts and endotelial cells, crucial in the proliferation process; and finally, it is also involved in proline and lysine hydroxylation in procollagen, crucial in the collagen synthesis process (17,36).

An additional benefit reported is that pain is reduced. When Tawfick, Sultan (27) compared topical pressurized oxygen therapy with conventional compression therapy in chronic venous wounds care, they observed an improvement in pain threshold in the experimental group treated with topical pressurized oxygen therapy. This result is consensual with the conclusions presented in Mani's (37) paper which describes a topical pressurized oxygen therapy potential device used in 10 patients with venous ulcers for 6 weeks. At the beginning of the treatment, the average pain reported by patients was approximately 5 on a numerical scale of 0 to 10. And 6 weeks later, the average had decreased to approximately 2.

Although there are still questions about the exact mechanisms of this treatment and it is necessary to carry out randomised studies, the current results suggest that this therapy plays an important role in restoring the O_2 balance in the wound bed necessary for healing (36). These findings show the potential of this therapy in promoting healing of chronic wounds and improving people's quality of life. In addition, there are many other potential advantages related to its usage, such as low cost, apparent safety, no associated adverse effects and the possibility to submit a diversified population to this care in any health organisation or even at the patient's home.

5 I CONCLUSION

The studies analysed emphasise the evidence of additional O_2 usage in wound care, since it reduces hypoxia and it allows triggering mechanisms which are essential in the healing process.

As far as the 11 articles included in this review are concerned, study design and methods used range considerably, making direct comparison difficult. Although the current results indicate this therapy's potential, randomised-controlled clinical trials are necessary

in order to increase the strength of evidence of its effectiveness and to establish ideal parameters for its usage in the different types of wounds, since the therapy's frequency and duration must depend on the wound aetiology, its response to treatment and the patient's tolerance.

REFERENCES

1. Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas. Detalhe dos Grupos de Feridas... [Internet]. 2013. Available from: http://www.aptferidas.com/detalhes-feridas#Grupo+de+Educação+Básica

2. Woo KY, Coutts PM, Sibbald RG. Continuous topical oxygen for the treatment of chronic wounds: a pilot study. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2012 Dec;25(12):543–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151764

3. Brimson CH, Nigam Y. The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2013 Apr;27(4):411–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22817331

4. Ishii Y, Ushida T, Tateishi T, Nishimagi H, Miyanaga Y. Efficacy of topical hyperbaric oxygen for refractory foot ulcer. Mater Sci Eng C [Internet]. 2004 Apr;24(3):329–32. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493103002996

5. Kirketerp-møller K, Zulkowski K, James G. Biofilm Infections. Bjarnsholt T, Jensen PØ, Moser C, Høiby N, editors. New York, NY: Springer New York; 2011;11–25. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-6084-9

6. Kumar S, Leaper DJ. Classification and management of acute wounds. Surg [Internet]. 2005 Feb;23(2):47–51. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931906700692

7. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. Br J Dermatol [Internet]. 2010 Aug;163(2):257–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394633

8. Ladizinsky D a, Roe DF. New Insights Into Oxygen Therapy for Wound Healing. WOUNDS [Internet]. 2010;22(12):294–300. Available from: http://www.woundsresearch.com/files/wounds/Ladizinsky_WOUNDS_0.pdf

9. Agyingi E, Ross D, Maggelakis S. Modeling the effect of topical oxygen therapy on wound healing. Sch Math Sci Rochester Inst Technol [Internet]. 2011;162:159–62. Available from: http://scitation.aip.org/content/aip/proceeding/aipcp/10.1063/1.3663484

10. Gordillo GM, Roy S, Khanna S, Schlanger R, Khandelwal S, Phillips G, et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. Clin Exp Pharmacol Physiol [Internet]. 2008 Aug;35(8):957–64. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2574754&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Gordillo GM, Sen CK. Evidence-Based Recommendations for the Use of Topical Oxygen Therapy in the Treatment of Lower Extremity Wounds. Int J Low Extrem Wounds. 2009;8(2).

12. Roe DF, Gibbins BL, Ladizinsky D a. Topical dissolved oxygen penetrates skin: model and method.

J Surg Res [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Mar;159(1):e29–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097370

13. Sen C. Wound healing essentials: let there be oxygen. Wound Repair Regen [Internet]. 2009;17(1):1–18. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x/full

14. Dissemond J, Storck M, Risse A, Engels P. Chronic wounds: Hypoxia prevents healing! Wound Manag [Internet]. 2012;6(5):212–7. Available from: http://www.biologiq.nl/UserFiles/Hypoxia prevents healing.pdf

15. Howard M a, Asmis R, Evans KK, Mustoe T a. Oxygen and wound care: a review of current therapeutic modalities and future direction. Wound Repair Regen [Internet]. 2013;21(4):503–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756299

16. Blackman E, Moore C, Hyatt J, Railton R, Frye C. Topical wound oxygen therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers: a prospective controlled study. Ostomy Wound Manag [Internet]. 2010 Jun;56(6):24–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567051

17. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. Dermatol Surg [Internet]. 2008 Sep;34(9):1159–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513296

18. Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner R a, Fife CE, Gesell LB, Bennett M. UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. Undersea Hyperb Med [Internet]. 2005;32(3):157–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16119307

19. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. Am J Surg [Internet]. 2003 Sep;186(3):259–63. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961003002113

20. Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound healing technologies. J Vasc Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Sep;52(3 Suppl):59S–66S. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804934

21. Orsted HL, Poulson R, Baum J, Christensen D, Despatis M, Goettl K, et al. Evidence-based practice standards for the use of topical pressurised oxygen therapy. Int Wound J [Internet]. 2012 Jun;9(3):271–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494402

22. Fischer BH. Topical hyperbaric oxygen treatment of pressure sores and skin ulcers. Lancet [Internet]. 1969 Aug 23;2(7617):405–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4184490

23. Melnyk B, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice [Internet]. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Available from: http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=hHn7ESF1DJoC&oi=fnd&pg=PT15&dq=Evidence-Based+Practice+in+Nursing+&+Healthcare:+A+Guide+to+Best+Practice&ots=HlGtp7fW6_&sig=Gsy7JY-lmNj968WYnwRoUyvpyxo

24. Moher D, Tetzlaff A, Altman D. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

25. Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Chichester; 2008. Available from: http://tectutorials.com/Resources/AHRQ Modules/UoCTrainingMaterials/CochraneHB/booktext.pdf

26. Kmet L, Lee R, Cook L. Standard Quality Assessment Criteria For Evaluating Primary Research Papers. Alberta: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004.

27. Tawfick W, Sultan S. Does topical wound oxygen (TWO2) offer an improved outcome over conventional compression dressings (CCD) in the management of refractory venous ulcers (RVU)? A parallel observational comparative study. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jul;38(1):125–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464933

28. Melnyc B, Fineout-Overholt E. Evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare [Internet]. 2nd ed. 2005. Available from: http://file.zums.ac.ir/ebook/208-Evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare - A Guide to Best Practice, Second Edition-Be.pdf

29. Rapid T, Service R. Topical Oxygen Treatment for Wound Healing: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness. Can Agency Drugs Technol Heal [Internet]. 2012; Available from: http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/ltc/Diabetes/Topical oxygen treatment for Diabetic wound healing 2012.pdf

30. Cronjé FJ. Oxygen therapy and wound healing - topical oxygen is not hyperbaric oxygen therapy. South African Med J [Internet]. 2005 Nov;95(11):840. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344878

31. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. Wound repair Regen [Internet]. 2000;8(5):347–52. Available from: http://ci.nii.ac.jp/naid/10009809534/

32. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, Keast DH. Best practice recommendations for preparing the wound bed: update 2006. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2007 Jul;20(7):390–405; quiz 406–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620740

33. Leslie C a, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care [Internet]. 1988 Feb;11(2):111–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289861

34. Heng M, Harker J, Csathy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S, et al. Angiogenesis in Necrotic Ulcers Treated with Hyperbaric Oxy gen. Ostomy/wound … [Internet]. 2000;46(9):18–32. Available from: http://numobag.com/docs/print_heng_sept.pdf

35. Sen CK, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. J Biol Chem [Internet]. 2002 Sep 6;277(36):33284–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068011

36. Sibbald RG, Woo KY, Queen D. Wound bed preparation and oxygen balance - a new component? Int Wound J [Internet]. 2007 Sep;4 Suppl 3(3):9–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894663

37. Mani R. Topical oxygen therapy for chronic wounds: a report on the potential of Inotec® a new device for delivering enriched oxygen to chronic wounds. J Wound Technol [Internet]. 2010;(9):9–12. Available from: http://www.inotecamd.com/Assets/TAP-JWT-09-prtscn-NPH.pdf

CAPÍTULO 27

USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/05/2021
Data de submissão: 27/01/2021

Douglas Fernandes da Silva
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0002-0252-1112

Othávio Denobe Lourenço
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0003-2039-0600

Marcella Vieira Ambrosio
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0002-7076-284X

Fabrício Jose Jassi
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0001-9957-2073

Juliana Zorzi Coléte
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0001-9957-2073

Augusto Alberto Foggiato
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0002-9558-367X

João Lopes Toledo Neto
Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP
https://orcid.org/0000-0002-9941-3336

RESUMO: As células-tronco são sistemas celulares inespecíficos, encontradas em diversas regiões do corpo humano, que se caracterizam pela autorenovação e diferenciação em outros tipos celulares especializados. As células-tronco mesenquimais possuem propriedades angiogênicas, antiapoptóticas, imunomoduladoras, anti-oxidantes e anti-inflamatórias, principalmente devido a liberação de fatores parácrinos, o que tem possibilitado o seu estudo em dersos processos na área da saúde, incluindo em danos pulmonares. Seus atributos auxiliam na modulação da resposta imunológica, diminuindo a inflamação e contribuindo para a reparação endógena pulmonar de pacientes afetados pela sindrome do desconforto respiratório agudo, processo este que pode ser identificado em pacientes gravemente acometidos pela COVID-19. Finalmente, o presente artigo de revisão conclui que o uso de células-tronco mesequimais pode atuar diminuindo o fenômeno de tempestade de citocinas, mostrando-se como uma opção promissora para tratamento de diversas doenças pulmonares, decorrentes da inflamação exacerbada, incluindo a infecção pelo vírus pandêmico SARS-CoV-2.

PALAVRAS - CHAVE: COVID-19, terapêutica, células-tronco mesenquimais.

USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF COVID-19 ACUTE RESPIRATORY SYNDROME: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Stem cells are nonspecific cellular systems, found in different regions of the human body, which are characterized by self-renewal and differentiation into other specialized cell types. Mesenchymal stem cells have angiogenic, anti-apoptotic, immunomodulatory, anti-oxidant and anti-inflammatory properties, mainly due to the release of paracrine factors, which has enabled their study in several health processes, including lung damage. Its attributes help in modulating the immune response, decreasing inflammation and contributing to the endogenous pulmonary repair of patients affected by the acute respiratory distress syndrome, a process that can be identified in patients severely affected by COVID-19. Finally, the present review article concludes that the use of mesequimal stem cells can act by reducing the phenomenon of cytokine storm, showing itself as a promising option for the treatment of several lung diseases, resulting from exacerbated inflammation, including infection by the pandemic virus SARS-CoV-2.

KEYWORDS: COVID-19, therapy, mesenchymal stem cells.

1 I INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença emergente causada pelo vírus SARS-CoV-2, já atingiu a marca de 31.798.308 casos confirmados e 973.653 mortes em todo o mundo, de acordo com relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgados no dia 20 de setembro de 2020 (ECDC, 2020). Acredita-se que a doença que deu origem a uma pandemia tenha surgido em Wuhan, China em dezembro de 2019 quando várias unidades de saúde manifestaram casos de pneumonia de causa desconhecida (ZHU et al., 2020).

O mecanismo de entrada nas células pelo vírus depende da ligação da proteína Spike (S) a receptores celulares específicos. A afinidade com os receptores de Enzima Conversora de Angiotensina (ECA2) e a protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2) mostram-se como principais determinante de ligação para posterior fusão da membrana do vírus com a das células humanas (HOFFMANN et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHOU et al., 2020b). Esses receptores são expressos em vários tipos de células, com destaque para as epiteliais das vias aéreas e alveolares tipo II do parênquima pulmonar (SUNGNAK et al., 2020).

Em grande parte, os pacientes afetados pelo novo coronavírus apresentam capacidade imunológica para eliminar o vírus de forma eficiente, tornando a doença assintomática (em 81,4% dos casos) ou apresentando sintomas brandos como febre, tosse e inflamação pulmonar leve (BORGES DO NASCIMENTO et al., 2020; HARRELL et al., 2020). Entretanto, alguns pacientes podem progredir para quadros de superativação das células imunológicas, com liberação excessiva de citocinas e quimiocinas inflamatórias, podendo levar ao desenvolvimento de edema pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e até a morte (em 3% dos indivíduos afetados) (BORGES DO NASCIMENTO et al., 2020; VARDHANA; WOLCHOK, 2020). Nesse sentido, o principal

desafio da área médica vem sendo suprimir a alta taxa de mortalidade em indivíduos gravemente acometidos pela doença.

As células-tronco (CT) são células presentes no organismo que possuem a capacidade de se replicar, bem como sofrer processos de diferenciação em diversos outros tipos celulares, podendo assumir diferentes funções, relacionadas ao tecido no qual se especializou (GARCIA; ROQUE; SILVA, 2017). As células-tronco mesênquimais (MSCs) representam uma subdivisão de CT caracterizadas pela multipotência, podendo dar origem a células mesenquimais do organismo adulto, na presença de matriz extracelular e de fatores de crescimento (AMBROSIO et al., 2020).

Atualmente, terapias com MSCs tem sido utilizadas para uma série de processos na área da saúde, onde destaca-se reabilitações orais (GARCIA; ROQUE; SILVA, 2017), terapia regenerativa cardíaca, doenças neurais, insuficiência hepática, leucemias, entre outras (VOLAREVIC et al., 2011). Nessa gama de aplicações salienta-se estudos associados a regeneração pulmonar e imunomodulação em processos de SDRA (WALTER; WARE; MATTHAY, 2014).

Diante da necessidade de uma terapêutica eficaz, muitas pesquisas tem se voltado ao desenvolvimento de novos tratamentos para a infecção do SARS-CoV-2 (MEHTA et al., 2020). Este trabalho consiste em uma revisão de literatura que buscou identificar as possíveis ações terapêuticas das células-tronco mesenquimais (MSCs) em doenças pulmonares e SDRA, destacando uma base para implicações clínicas na pandemia da COVID-19.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo correspondeu a uma revisão de literatura narrativa, realizada nos meses de março a outubro de 2020. Para este, foram levantados artigos mediante pesquisa nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO e PUBMED. Para a pesquisa de conteúdo nas bases descritas, fora empregado como tema central “Células tronco Mesenquimais”, com subdivisões, “MSCs na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo”, “MSCs na lesão pulmonar” e “Possível ação das MSCs contra COVID-19”. Para complementação das buscas em bases de dados também foi realizada uma pesquisa manual nas referências dos estudos elegíveis.

Os artigos tiveram como base descritores criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido (http://decs.bvs.br/homepage.htm) a partir do MeSH - Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine (NLM), que permite a terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores foram: Células-tronco Mesenquimais, COVID-19 e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Os critérios de inclusão dos artigos selecionados para a presente pesquisa foram: “Artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados citadas acima”; “Artigos publicados no idioma português,

inglês ou espanhol"; "Artigos publicados no período de 2005 a 2020". Nesse sentido, não foram aplicadas restrições quanto a amostra dos estudos, e foram excluídos artigos não relacionados com os descritores do tema pré-estabelecido.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de formular a discussão do presente trabalho, foram levantados 50 artigos na literatura, dos quais, após análise, 41 foram utilizados para a realização do direcionamento da linha de estudos. Os assuntos abordados foram divididos em três temas para serem apresentados: células-tronco mesequimais, SARS-CoV-2 e formas de tratamento, MSCs na SDRA e Potencial das MSCs na COVID-19.

3.1 Células-Tronco Mesenquimais

As MSCs são células encontradas no organismo humano, que apresentam capacidade de autorrenovação, dando origem a células idênticas, bem como da propriedade de se diferenciar em outros tipos celulares mais maduros, como células sanguíneas, musculares, adiposas, ósseas, cartilaginosas ou outras (XIAO et al., 2020). Essas células podem ser isoladas do tecido adiposo, medula óssea, líquido amniótico, cordão umbilical, placenta, sangue menstrual e polpa dentária, e acredita-se que seu principal papel fisiológico esteja relacionado com a substituição de tecidos lesionados (MAIN; MUNSIE; O'CONNOR, 2014; VOLAREVIC et al., 2011).

Outra propriedade de grande interesse clínico das MSC está relacionada com a sua ação imunomoduladora e anti-inflamatória (WALTER; WARE; MATTHAY, 2014). Relatórios demonstram a ação de MSCs na suspensão da proliferação de células imunológicas T, bem como da secreção de citocinas e citotoxicidade, além de eliminar a ativação de células Natural Killer (NK) e de outras ações imunomoduladoras (GAO et al., 2016). Por tais características, muitos estudos tem se voltado para seu uso como agente terapêutico no tratamento de doenças autoimunes ou degenerativas (VOLAREVIC et al., 2011).

Uma das grandes vantagens das MSCs está relacionada à expressão reduzida de antígenos da classe de histocompatibilidade principal (MHC) do tipo II, o que as confere a característica hipoimunogênica, evitando possíveis rejeições alogênicas após enxertia (VOLAREVIC et al., 2018). Além disso, estudos constataram que o perfil de expressão gênica das MSCs são negativos para ACE2 e TMPRSS2, indicando que tais células não poderiam sofrer infecção pelo SARS-CoV-2 (LENG et al., 2020).

3.2 SARS-CoV-2 e formas de tratamento

Atualmente, não existe nenhuma terapia provada contra a infecção por SARS-CoV-2 e o manejo clínico de pacientes afetados pela COVID-19 baseia-se principalmente na terapia de suporte, tratamento dos sintomas e no esforço em evitar a ocorrência de insuficiência respiratória (PASCARELLA et al., 2020). Nesse cenário, é fundamental a

adoção de práticas que garantam o isolamento de indivíduos infectados, bem como a limitação do contato social, entre os indivíduos, em um aspecto social geral, mantendo leitos hospitalares a disposição de casos mais graves da doença (SINGHAL, 2020).

Existem, hoje, vários estudos em andamento para análise de medicamentos existentes e sua possível ação contra a COVID-19, e considerando a urgência de necessidade para tais terapêuticas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o ensaio clínico “Solidarity” que une esforços de todo o mundo com o intuito de investigar a eficácia de medicamentos no tratamento da COVID-19, o que possibilitou a redução do tempo gasto em ensaios clínicos randomizados em até 80% (SOLIDARITY CLINICAL TRIAL FOR COVID-19 TREATMENTS , [s.d.]).

O ensaio Solidarity envolve o estudo de medicamentos antivirais como Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir, além de agentes antimaláricos como a Cloroquina e Hidroxicloroquina, medicamentos usados no tratamento da esclerose múltipla, como IFNβ-1ª e outros, tal como Baricitinibe, Galidesivir, Ribavirin e Azitromicina (JAKHMOLA et al., 2020). Além disso, estudos apontam o uso da terapia fotodinâmica na promoção de efeitos citotóxicos e a possibilidade de seu emprego na infecção do SARS-CoV-2 (QUEIROZ et al., 2020).

A terapia com base em anticoagulantes é aconselhada em casos de doença em estágio inicial, no qual os indivíduos afeados apresentem o valor de dímero D quatro vezes maior que o normal, a fim de evitar hiperativação da coagulação decorrente dos processos inflamatórios e infecciosos que podem gerar quadros isquêmicos (LIN et al., 2020).

O uso de glicocorticóides, como dexametasona, também tem sido alvo de pesquisas com enfoque anti-inflamatório, objetivando-se modular a lesão pulmonar induzida por inflamação (ASSELAH et al., 2021)and has since become a pandemic. Groups from China identified and sequenced the virus responsible for COVID-19, named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2. Ensaios clínicos demonstram que pacientes hospitalizados com COVID-19 que foram submetidos ao uso oral ou intravenoso de dexametasona tiveram uma menor incidência de morte em comparação com o grupo de tratamento usual, em pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva e naqueles que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (RECOVERY, 2020).

Outra estratégia, voltada a prevenção da infecção, são as vacinas, que permitem uma redução de da morbidade e mortalidade da doença de forma mais econômica em comparação com o tratamento (ASSELAH et al., 2021). Diversos grupos de estudos e empresas se empenham em desenvolver vacinas contra a COVID-19 utilizando-se de diferentes estratégias que podem ser subdividas nas baseadas em proteínas, vírus inativados, vacinas vetoriais, vírus atenuado vivo e ácido nucleico (TREGONING et al., 2020), como se observa, resumidamente, algumas características na Figura 1.

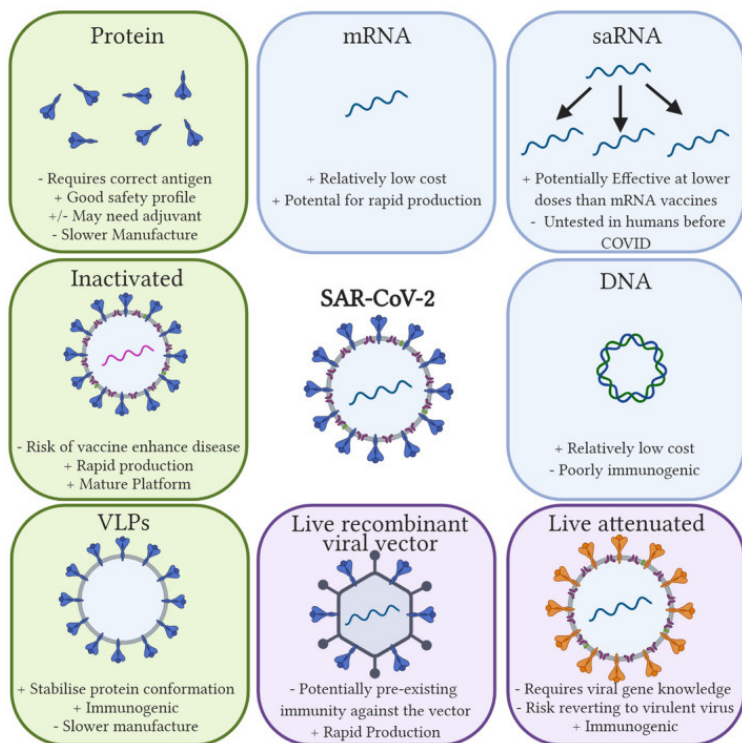



Figura 1: Plataformas de vacinas (TREGONING et al., 2020).

3.3 *MSCs* na SDRA

A SDRA é uma síndrome ocasionada por lesões inflamatórias da membrana alvéolo-capilar, ocasionando em um aumento da permeabilidade pulmonar, com acúmulo de fluidos e edema nos espaços aéreos (BHATIA; ZEMANS; JEYASEELAN, 2012). Clinicamente, a ruptura alveolar juntamente ao edema intersticial e a impregnação de células inflamatórias leva a quadros clínicos de hipoxemia grave, o que está associado ao seu alto índice de mortalidade, que se apresenta por volta de 40% (RUBENFELD et al., 2005).

A SDRA possui uma forte relação com a inflamação exacerbada e estudos demonstram a capacidade das MSCs com ação anti-inflamatória, em especial a liberação de fatores parácrinos que apresentam potencial terapêutico para doenças inflamatórias das vias aéreas (WALTER; WARE; MATTHAY, 2014). Estudos também demonstram a atuação das MSCs na proteção das células epiteliais pulmonares expostas a citocinas pró-inflamatórias, bem como sua potencialidade em induzir o reparo do epitélio pulmonar em ratos (FAN et al., 2020; LI et al., 2016; MAIN; MUNSIE; O'CONNOR, 2014). Além dessas ações, foi atribuído as MSCs propriedades angiogênicas, antiapoptóticas e antioxidantes que podem ter grande interesse clínico (FAN et al., 2020).

As MSCs, em estudos, também demonstraram atuação prevenindo a proliferação de

células inflamatórias produtoras de citocinas, como IFN- γ e IL-17 CD4 + Th1 e Th17, bem como a expressão de um ligante de morte programada que induz a apoptose em células T efetoras, sendo capaz de diminuir sua concentração no pulmão lesionado (HARRELL et al., 2020). Além da supressão da resposta imunológica danosa aos tecidos pulmonares, a terapia baseada em MSCs tem importantes propriedades angiomoduladoras, e estudos demonstram sua ação na melhora do suprimento de oxigênio em tecidos isquêmicos, auxiliando na sua regeneração por meio da liberação de fatores pró-angiogênicos (MAACHA et al., 2020).

Outra possibilidade de uso das MSCs no tratamento de lesões pulmonares está relacionada com a sua possibilidade de diferenciação, por meio de enxerto no tecido lesionado, auxiliando na reparação estrutural e funcional do dano. Porém estudos demonstram que a taxa de enxerto não é satisfatória em modelos de lesão pulmonar, restringindo-se a menos de 1%. Por este motivo, pesquisadores têm tido um direcionamento mais voltado à análise dos fatores imunomoduladores, antiapoptóticos e angiogênicos das MSCs (LOI et al., 2006; ROJAS et al., 2005; XIAO et al., 2020).

Em síntese, como é apresentado na Figura 2, as MSCs têm um papel importante na interação com as células por meio de transferência mitocondrial, reparo epitelial e endotelial, depuração bacteriana e de fluído alveolar, além de exercer efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos. Essas células promovem a diferenciação dos macrófagos, aumentando a atividade de fagocitose, bem como a produção de citocinas anti-inflamatórias, inibindo, também, os fatores pró-inflamatórios; o que demonstra-se benéfico para a reparação de tecidos e pode atuar prevenindo a liberação de uma grande quantidade de citocinas pelo sistema imunológico (XIAO et al., 2020).

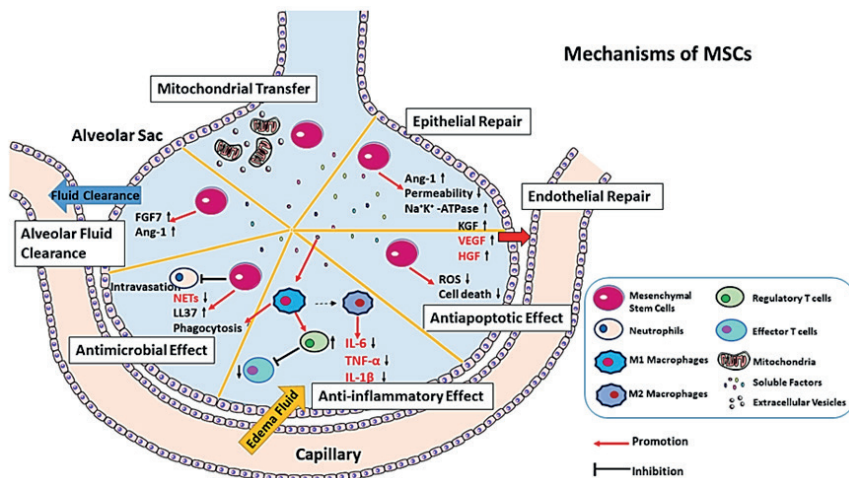



Figura 2: Diagrama esquemático dos mecanismos de ação das MSCs na SDRA (XIAO et al., 2020).

3.4 Potencial das MSCs na COVID-19

Como mencionado, o vírus SARS-CoV-2 tem um grande poder de infecção em células epiteliais alveolares do tipo II (SUNGNAK et al., 2020). Essas células secretam quimiocinas com capacidade de atração de células imunológicas e consequente produção de um grande número de citocinas pró-inflamatórias, gerando um fenômeno denominado tempestade de citocinas, como se observa esquematicamente na Figura 3, que é a principal causa da SDRA em pacientes afetados pela COVID-19 (TAGHAVI-FARAHABADI et al., 2020). Várias citocinas foram identificados em portadores da COVID-19, envolvidos na tempestade de citocinas que pode dar origem a danos pulmonares induzidos por inflamação, levando a pneumonia, SDRA e até a morte (TAGHAVI-FARAHABADI; MAHMOUDI; SOUDI, 2020; ZHOU et al., 2020)2019, Wuhan, China, has experienced an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19. Lourenço *et al.* (2020) indicam a capacidade das MSCs em auxiliar na recuperação de lesões pulmonares, em casos de síndrome respiratória aguda provocada pela infecção do SARS-CoV-2, por meio da liberação de fatores parácrinos, bem como sua capacidade angiogênica, antiapoptótica, antioxidante e imunorreguladora.

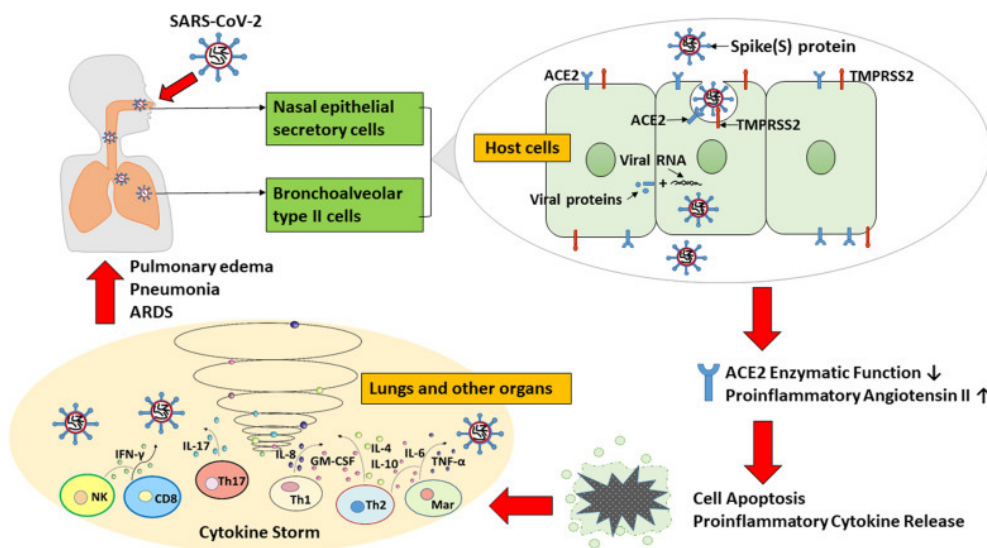



Figura 3 – Diagrama esquemático de como SARS-CoV-2 causa COVID-19 (XIAO et al., 2020).

A SDRA em pacientes afetados pela COVID-19 pode estar acompanhada de coagulação intravascular disseminada (CID), com potencial para progredir em direção a falência de múltiplos órgãos, sendo esta combinação, SDRA e CID, a principal causa de morte em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 em todo o mundo, caracterizando 13,9% dos casos (PRETE et al., 2020). O aumento acentuado dos parâmetros inflamatórios que

antecede a SDRA são os responsáveis pelo edema acentuado na parede alveolar e nos interstícios pulmonares, o que dá a doença um aspecto radiográfico de vidro fosco quando realizada tomografias computadorizadas da região de tórax (PRETE et al., 2020).

Nesse sentido, o principal mecanismo de interesse das MSCs no tratamento da COVID-19 está relacionado com seu papel anti-inflamatório, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e diminuindo o fenômeno da tempestade de citocinas (LIU et al., 2020). Além disso, a liberação de fator de crescimento de queratinócitos (KGF) pelas MSCs pode auxiliar na reparação e proliferação do epitélio alveolar (SHYAMSUNDAR et al., 2014).

Em um ensaio clínico realizado em Youan, na China, constatou-se que o uso de MSCs (1×10^6 células / kg), via administração intravenosa sistêmica, em sete pacientes com COVID-19 supostamente melhorou o quadro clínico de todos, em 14 dias de acompanhamento do estudo, sem a ocorrência de efeitos adversos, indicando ser uma técnica terapêutica segura e eficaz (LENG et al., 2020). Destacou-se o desaparecimento de células imunes secretoras de citocinas, bem como uma amenização dos sintomas e melhora da função pulmonar (LENG et al., 2020).

4 | CONCLUSÕES

Diante da revisão realizada, a literatura destaca a potencialidade e aplicação de células-tronco mesenquimais em diversos processos na área da saúde. Como a capacidade das MSCs em auxiliar na recuperação de lesões pulmonares e casos de síndrome respiratória aguda provocada pela infecção do SARS-CoV-2. Desta forma, a terapia baseada em MSCs pode atuar diminuindo o fenômeno denominado "tempestade de citocinas, mostrando-se como uma opção promissora no combate a uma variedade de doenças pulmonares, incluindo a COVID-19. No entanto, apesar das pesquisas e estudos estarem em ritmo acelerado, análises sistemáticas são necessárias para avaliar os novos dados clínicos relatados, de modo a comprovar sua real efetividade.

REFERÊNCIAS

AMBROSIO, M. V.; NETO, J. L. T.; FOGGIATO, A. A.; SILVA, D. F. Da. STEM CELLS AND BIOENGINEERING IN THE CURRENT CONTEXT OF DENTISTRY AND GENERAL HEALTH / CÉLULAS-TRONCO E BIOENGENHARIA NO CONTEXTO ATUAL DA ODONTOLOGIA E SAÚDE GERAL. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 92119–92136, 2020.

ASSELAH, T.; DURANTEL, D.; PASMANT, E.; LAU, G.; SCHINAZI, R. F. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 168–184, 2021.

BHATIA, M.; ZEMANS, R. L.; JEYASEELAN, S. Role of Chemokines in the Pathogenesis of Acute Lung Injury. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 566–572, 2012.

BORGES DO NASCIMENTO, I. J.; CACIC, N.; ABDULAZEEM, H. M.; VON GROOTE, T. C.; JAYARAJAH, U.; WEERASEKARA, I.; ESFAHANI, M. A.; CIVILE, V. T.; MARUSIC, A.; JERONCIC, A.; CARVAS JUNIOR, N.; PERICIC, T. P.; ZAKARIJA-GRKOVIC, I.; MEIRELLES GUIMARÃES, S. M.; LUIGI BRAGAZZI, N.; BJORKLUND, M.; SOFI-MAHMUDI, A.; ALTUJJAR, M.; TIAN, M.; ARCANI, D. M. C.; O'MATHÚNA, D. P.; MARCOLINO, M. S. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 941, 2020.

ECDC. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus. **European Centre for Disease Prevention and Control**, [s. l.], n. January, 2020.

FAN, X.-L.; ZHANG, Y.; LI, X.; FU, Q.-L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 77, n. 14, p. 2771–2794, 2020.

GAO, F.; CHIU, S. M.; MOTAN, D. A. L.; ZHANG, Z.; CHEN, L.; JI, H.-L.; TSE, H.-F.; FU, Q.-L.; LIAN, Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. **Cell Death & Disease**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e2062–e2062, 2016.

GARCIA, T.; ROQUE, J. S.; SILVA, D. F. CÉLULAS-TRONCO: BIOENGENHARIA APLICADA À ODONTOLOGIA. **Nanocell News**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. NA-NA, 2017.

HARRELL, C. R.; JOVICIC, B. P.; DJONOV, V.; VOLAREVIC, V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of SARS-CoV-2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. **Analytical Cellular Pathology**, [s. l.], v. 2020, p. 1–11, 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N.-H.; NITSCHE, A.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [s. l.], v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020.

JAKHMOLA, S.; INDARI, O.; KASHYAP, D.; VARSHNEY, N.; RANI, A.; SONKAR, C.; BARAL, B.; CHATTERJEE, S.; DAS, A.; KUMAR, R.; JHA, H. C. Recent updates on COVID-19: A holistic review. **Heliyon**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. e05706, 2020.

LENG, Z.; ZHU, R.; HOU, W.; FENG, Y.; YANG, Y.; HAN, Q.; SHAN, G.; MENG, F.; DU, D.; WANG, S.; FAN, J.; WANG, W.; DENG, L.; SHI, H.; LI, H.; HU, Z.; ZHANG, F.; GAO, J.; LIU, H.; LI, X.; ZHAO, Y.; YIN, K.; HE, X.; GAO, Z.; WANG, Y.; YANG, B.; JIN, R.; STAMBLER, I.; LIM, L. W.; SU, H.; MOSKALEV, A.; CANO, A.; CHAKRABARTI, S.; MIN, K.-J.; ELLISON-HUGHES, G.; CARUSO, C.; JIN, K.; ZHAO, R. C. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. **Aging and disease**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 216, 2020.

LI, J.; HUANG, S.; ZHANG, J.; FENG, C.; GAO, D.; YAO, B.; WU, X.; FU, X. Mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory cytokine-induced impairment of AT-II cells through a keratinocyte growth factor-dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 3755–3762, 2016.

LIN, L.; LU, L.; CAO, W.; LI, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection–a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 727–732, 2020.

LIU, S.; PENG, D.; QIU, H.; YANG, K.; FU, Z.; ZOU, L. Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 169, 2020.

LOI, R.; BECKETT, T.; GONCZ, K. K.; SURATT, B. T.; WEISS, D. J. Limited Restoration of Cystic Fibrosis Lung Epithelium In Vivo with Adult Bone Marrow–derived Cells. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 173, n. 2, p. 171–179, 2006.

LOURENÇO, O. D.; JASSI, F. J.; COLÉTE, J. Z.; FOGGIATO, A. A.; TOLEDO NETO, J. L.; SILVA, D. F. STEM CELLS IN THE TREATMENT OF COVID-19 ACUTE RESPIRATORY SYNDROME: What do we know so far ? [s. l.], v. 10, p. 43079–43083, 2020.

MAACHA, S.; SIDAHMED, H.; JACOB, S.; GENTILCORE, G.; CALZONE, R.; GRIVEL, J.-C.; CUGNO, C. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. **Stem Cells International**, [s. l.], v. 2020, p. 1–12, 2020.

MAIN, H.; MUNSIE, M.; O'CONNOR, M. D. Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies. **Clinical and Translational Medicine**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 10, 2014.

MEHTA, P.; MCAULEY, D. F.; BROWN, M.; SANCHEZ, E.; TATTERSALL, R. S.; MANSON, J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, 2020.

PASCARELLA, G.; STRUMIA, A.; PILIEGO, C.; BRUNO, F.; DEL BUONO, R.; COSTA, F.; SCARLATA, S.; AGRÒ, F. E. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 288, n. 2, p. 192–206, 2020.

PRETE, M.; FAVOINO, E.; CATACCHIO, G.; RACANELLI, V.; PEROSA, F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 3377, 2020.

QUEIROZ, G. B.; FOGGIATO, A. A.; TOLEDO NETO, J. L.; SILVA, D. F. Da. PHOTODYNAMIC THERAPY AND POSSIBLE ACTION AGAINST SARS-COV-2. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 52313–52327, 2020.

RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], p. NEJMoa2021436, 2020.

ROJAS, M.; XU, J.; WOODS, C. R.; MORA, A. L.; SPEARS, W.; ROMAN, J.; BRIGHAM, K. L. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 145–152, 2005.

RUBENFELD, G. D.; CALDWELL, E.; PEABODY, E.; WEAVER, J.; MARTIN, D. P.; NEFF, M.; STERN, E. J.; HUDSON, L. D. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 353, n. 16, p. 1685–1693, 2005.

SHYAMSUNDAR, M.; MCAULEY, D. F.; INGRAM, R. J.; GIBSON, D. S.; O'KANE, D.; MCKEOWN, S. T.; EDWARDS, A.; TAGGART, C.; ELBORN, J. S.; CALFEE, C. S.; MATTHAY, M. A.; O'KANE, C. M. Keratinocyte Growth Factor Promotes Epithelial Survival and Resolution in a Human Model of Lung Injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 189, n. 12, p. 1520–1529, 2014.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 281–286, 2020.

Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments . [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Acesso em: 16 dez. 2020.

SUNGNAK, W.; HUANG, N.; BÉCAVIN, C.; BERG, M.; QUEEN, R.; LITVINUKOVA, M.; TALAVERA-LÓPEZ, C.; MAATZ, H.; REICHART, D.; SAMPAZIOTIS, F.; WORLOCK, K. B.; YOSHIDA, M.; BARNES, J. L. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 681–687, 2020.

TAGHAVI-FARAHABADI, M.; MAHMOUDI, M.; SOUDI, S.; HASHEMI, S. M. Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes. **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 144, n. January, p. 109865, 2020.

TREGONING, J. S.; BROWN, E. S.; CHEESEMAN, H. M.; FLIGHT, K. E.; HIGHAM, S. L.; LEMM, N. -M.; PIERCE, B. F.; STIRLING, D. C.; WANG, Z.; POLLOCK, K. M. Vaccines for COVID-19. **Clinical & Experimental Immunology**, [s. l.], v. 202, n. 2, p. 162–192, 2020.

VARDHANA, S. A.; WOLCHOK, J. D. The many faces of the anti-COVID immune response. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 217, n. 6, 2020.

VOLAREVIC, V.; LJUJIC, B.; STOJKOVIC, P.; LUKIC, A.; ARSENIJEVIC, N.; STOJKOVIC, M. Human stem cell research and regenerative medicine--present and future. **British Medical Bulletin**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 155–168, 2011.

VOLAREVIC, V.; MARKOVIC, B. S.; GAZDIC, M.; VOLAREVIC, A.; JOVICIC, N.; ARSENIJEVIC, N.; ARMSTRONG, L.; DJONOV, V.; LAKO, M.; STOJKOVIC, M. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. **International Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 36–45, 2018.

WALTER, J.; WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 12, p. 1016–1026, 2014.

WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC, R. S.; LI, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 94, n. 7, p. 1–9, 2020.

XIAO, K.; HOU, F.; HUANG, X.; LI, B.; QIAN, Z. R.; XIE, L. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 305, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020. a.

ZHOU, P.; YANG, X.-L.; WANG, X.-G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; SI, H.-R.; ZHU, Y.; LI, B.; HUANG, C.-L.; CHEN, H.-D.; CHEN, J.; LUO, Y.; GUO, H.; JIANG, R.-D.; LIU, M.-Q.; CHEN, Y.; SHEN, X.-R.; WANG, X.; ZHENG, X.-S.; ZHAO, K.; CHEN, Q.-J.; DENG, F.; LIU, L.-L.; YAN, B.; ZHAN, F.-X.; WANG, Y.-Y.; XIAO, G.-F.; SHI, Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [s. l.], v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020. b.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G. F.; TAN, W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitatsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto "Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde" (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

E

F

G

H

I

M

N

O

P

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2021